

Stellungnahme des Arbeitskreises Blut

Humane T-Zell lymphotrope Viren Typ 1 und 2 (HTLV-I/-II)

1. Wissensstand über den Erreger

1.1 Erregereigenschaften

Die Familie der Retroviren wird in sieben Gruppen eingeteilt [1]. Die humanen T-Zell-Leukämieviren Typ 1 und Typ 2 (HTLV-I/-II) werden zusammen mit dem bovinen Leukämievirus (BLV) und den Affen-T-Zell-Leukämieviren (STLV) in der Gruppe HTLV-BLV zusammengefaßt. Das Genom der Retroviren besteht aus einer linearen Einzelstrang-RNA (vRNA) mit einer Länge von 7.200 bis 10.000 Basen. Zwei identische Kopien liegen pro Viruspartikel vor. Die vRNA ist vom Nukleokapsidprotein (NC) umhüllt und ist vom Core (CA) umschlossen. Im Innenkörper des Retroviruspartikels findet man drei viruskodierte Enzymaktivitäten: die virale Protease (PR), die Reverse Transkriptase (RT) und die Integrase (IN). Die Retroviren erwerben ihre Lipidhülle während des Reifungsprozesses an zellulären Membranen (Budding). Das Transmembranprotein (TM) dient als Anker für das Oberflächenprotein (SU). Unterhalb der Lipidmembran liegt das Matrix-Protein (MA).

Das Genom vermehrungsfähiger Retroviren kodiert für drei Gene: *gag* für die inneren Strukturproteine (Gag, gruppenspezifische Antigene), *env* für die Hüllproteine (Env, Envelope Proteine) und *pol* für die viralen Enzyme (Pol, Polymerase). Die Gene kodieren für jeweils ein Vorläuferprotein, die posttranskriptional in die funktionellen Proteine prozessiert werden. Die Vorläufer für die Gag- und Pol-Proteine werden dabei von der viralen und der Glykoproteinvorläufer durch eine zelluläre Protease vom Typ einer Furin-Protease in die Endprodukte enzymatisch gespalten.

Die Adsorption der Virionen erfolgt über spezifische Zellmembranrezeptoren mit Hilfe des Oberflächenglykoproteins, gefolgt von der Aufnahme in die Zelle (Penetration). Die RT schreibt die virale RNA in doppelsträngige DNA um, die als sogenanntes Provirus (provirale DNA) mit Hilfe der Integrase in das Wirtszellgenom kovalent integriert wird. Rechts und links der kodierenden Sequenzen begrenzen LTR-Sequenzen (*long terminal repeats*) das Genom, welche die in cis-wirkenden regulatorischen Elemente für eine effiziente Regulation der Virusvermehrung enthalten (Übers. 1).

Übersicht 1: Proteine der humanen T-Zell-lymphotropen Viren

HTLV-I	HTLV-II	Funktion
<i>gag</i> -kodierte Proteine		
p53	p53	Vorläuferprotein
p24	p24	Kapsidantigen (CA)
p19	p19	Matrixantigen (MA)
p15	p15	Nukleokapsidprotein? (NC)
<i>pol</i> -kodierte Proteine		
p14	p14	Protease (PR)
p95	p95	Polymerase (Vorläufer?)
(p62)	(p62)	Reverse Transkriptase, (RT)
(p32)	(p32)	(Integrase, IN)
<i>env</i> -kodierte Proteine		
gp61-68	gp61-68	Vorläuferprotein
gp46	gp46	Oberflächenglykoprotein (SU)
gp21	gp21	Transmembranprotein (TM)
Regulatorproteine (Nichtstrukturproteine)		
p40	p37	Tax (Transaktivator (LTR))
p21/p27	p24/p26	Rex (mRNA-Transport, posttranskriptionale Regulation)

Nach der Infektion können Proviren in den Zellen über lange Zeit integriert vorliegen, ohne daß eine Synthese von viralen Bestandteilen erfolgt. Nach Aktivierung der Zellen wird die Synthese von Virusbestandteilen und damit die Vermehrung von HTLV induziert. Das provirale DNA-Genom wird von zelleigenen Enzymen (DNA-abhängigen RNA-Polymerasen) in mRNA und vRNA überschrieben. Die mRNA dient als Matrize für die Synthese der viralen Strukturproteine und Enzyme sowie für die viralen Regulationsproteine. Für die Synthese der verschiedenen viralen Proteine werden spezifische mRNA verwendet, die durch Prozessierung (Splicing) der viralen mRNA entstehen, ungespleißte mRNA dient für die Synthese der Gag- und Gag-Pol-Vorläuferproteine und als genomische RNA.

Der Zusammenbau des HTLV-Partikels erfolgt zeitgleich mit der Ausschleusung. Die Core-Schale bildet sich unterhalb der Budding-Struktur aus. Nach Einbau der RNA und Ausknospen von der Membran findet die Reifung des Virus-Partikels statt. Die kugelförmige Core-Schale wird in ein meist konzentrisch im Partikel liegendes polygonales Core umgewandelt. In der Zellkultur findet man pleomorphe Viruspartikel

mit Durchmessern von 100-180 nm. HTLV, das in Zellkultur vermehrt wird, ist nicht infektiös; eine Infektion von neuen Zellen erfolgt nur durch Kokultivierung von infizierten und nicht-infizierten empfänglichen Zellen.

Retroviren weisen allgemein einen sehr engen Wirtsbereich auf. Es sind nur wenige Beispiele bekannt, bei denen Speziesbarrieren überwunden werden, meist gelingt dies nur experimentell. Die HTLV-BLV-Gruppe umfaßt Viren mit transformierenden Eigenschaften. An der Induktion und Aufrechterhaltung der Transformation ist das Tax-Protein beteiligt. Der Mechanismus der Transformation von Zellen durch dieses Virus unterscheidet sich von dem der akut-transformierenden Viren der B-Typ- und C-Typ-Virus-Gruppen der Retroviren.

Die Vermehrung von HTLV wird durch die beiden viralen Regulatorproteine Tax und Rex reguliert. Tax wirkt als Aktivator der Transkription und ist für eine effiziente Transkription des viralen Genoms notwendig. Rex ist als posttranskriptionaler Regulator für eine Hochregulation der viralen Strukturproteine Gag und Env notwendig. Gleichzeitig wird jedoch die Synthese von Tax und Rex unterdrückt.

Das Tax-Protein aktiviert auch zelluläre Gene, die eine wichtige Rolle bei der Regulation der Proliferation und Differenzierung der Zellen spielen. So werden Interleukin-2 (IL-2) und der IL-2-Rezeptor induziert, zudem wird GM-CSF vermehrt hergestellt.

1.2 Infektion und Infektionsverlauf

Bisher sind drei HTLV-I-assoziierte Erkrankungen beschrieben worden, die T-Zell-Leukämie des Erwachsenen (ATL, adult T-cell leukemia; [2, 3]), die tropische spastische Paraparese (TSP) bzw. HTLV-assoziierte Myelopathie (HAM) [4, 5]; und kürzlich die HTLV-I-assoziierte Arthropathie [6]. ATL wurde erstmals in den Jahren 1979/80, TSP/HAM 1985 und die HTLV-I-assoziierte Arthropathie 1989 mit HTLV-I-Infektionen in Zusammenhang gebracht. Die HTLV-I-assoziierte Arthropathie wurde zuerst in den japanischen HTLV-I-Endemiegebieten beschrieben. Bisher ist unklar, welche Kofaktoren an der klinischen Manifestation der HTLV-Infektion bei HTLV-Infizierten beteiligt sind. Die epidemiologischen Daten sprechen dafür, daß ATL bei Personen ausbricht, die pränatal oder nach der Geburt durch Muttermilch infiziert wurden. Die Inkubationszeit ist sehr lang und kann 40 und mehr Jahre betragen. Die Manifestationsrate liegt bei etwa 1-5 % [7]. ATL manifestiert sich als aggressive T-Zell-Leukämie (Lymphom) mit monoklonalem Wachstum von CD4-positiven T-Zellen. Häufig wird dabei eine Hyperkalzämie, lytische Knochenmarksläsionen, Hautinfiltrationen und Eosinophilie beobachtet. Daneben werden B-Zell-Lymphome beschrieben, die möglicherweise durch die gleichzeitig auftretende Immunsuppression begünstigt werden. Die bereits kurz nach der Erstbeschreibung gemachte Entdeckung, daß HTLV zu einer Immunsuppression des Infizierten führen kann, ließ HTLV-I, bevor HIV-1 als Verursacher von AIDS identifiziert wurde, als Kandidat für den Erreger von AIDS erscheinen.

Bei Patienten mit TSP/HAM findet man eine poly- oder oligoklonale Expansion von T-Zellen. TSP/HAM tritt bei Personen auf, die nach der Pubertät, meist über Sexualkontakt, infiziert wurden. Die Inkubationszeit scheint kürzer als bei der ATL zu sein. Bei bluttransfusionsassoziiierter TSP kann die Inkubationszeit nur wenige Monate betragen. Die Manifestationsrate von TSP/HAM scheint sich in verschiedenen Endemiegebieten zu unterscheiden. Sie wird in einigen

Endemiegebieten mit bis zu 10 % angegeben. Die klinische Manifestation der HTLV-I-assoziierten TSP/HAM beginnt schleichend. Die langsame, progressive Entwicklung der Krankheit betrifft anfangs häufig nur die unteren Extremitäten. Erste Symptome sind Inkontinenz und zunehmende Schwierigkeiten beim Gehen sowie Schwäche und Steifheit meist beider Beine. Der weitere Verlauf ist chronisch, und man beobachtet im Gegensatz zur Multiplen Sklerose (MS) keine Krankheitsschübe oder Remissionen. Der Verdacht, daß HTLV-I oder ein verwandtes Virus an der Entstehung von MS beteiligt ist, konnte bisher nicht erhärtet werden.

In HTLV-I-Endemiegebieten sind Frauen häufiger infiziert als Männer (Ratio ~ 2:1). Dieses Verhältnis zeigt sich auch bei Personen mit klinischen Erscheinungen.

HTLV-II-Infektionen zeigen in der großen Mehrzahl keine Pathogenität. HTLV-II, zuerst von einem Patienten mit Haarzell-Leukämie isoliert [8], konnte anfangs nicht eindeutig bestimmten Krankheitsbildern zugeordnet werden. HTLV-II-Übertragung durch Bluttransfusionen führten zu einer TSP-ähnlichen Symptomatik [9]. Neuere Erkenntnisse deuten darauf hin, daß bei HTLV-II-Infizierten verschiedene Krankheitsbilder auftreten können, u. a. TSP/HAM-ähnliche Erkrankungen, Ataxien, Inkontinenz, ekzematöse Hautrötungen, Haarzell-Leukämie (Granulozytenleukämie); d. h., das Spektrum der HTLV-II-assoziierten Erkrankungen erweitert sich und umfaßt Leukämien, neurologische und pulmonale Erkrankungen [9, 10].

Die Übertragung von HTLV-I/-II scheint strikt zellgebunden zu erfolgen. HTLV-I kann intrauterin oder anscheinend weit häufiger durch Stillen übertragen werden [11]. Beim Geschlechtsverkehr ist die Übertragung vom HTLV-I-infizierten Mann auf den nicht infizierten Partner häufiger als von der infizierten Frau auf den Partner [12]. Epidemiologische Untersuchungen legen nahe, daß HTLV-I nur zellgebunden übertragen werden kann [13]. Eine Abnahme des Infektionsrisikos durch Vollblut wird durch Lagerung beobachtet [14, 15]. Wird frisch gewonnenes Blut transfundiert, besteht ein etwa 60%iges Risiko der Infektionsübertragung [16].

Wie Untersuchungen von Drogenabhängigen in den USA und Italien zeigen, scheint die Effizienz der Übertragung durch gemeinsam benutzte Spritzen hoch zu sein. Die Gleichverteilung der Geschlechter mit positiver HTLV-II-Serologie bei Indianern weist darauf hin, daß HTLV-II möglicherweise mit höherer Effizienz als HTLV-I von der Frau auf den Partner übertragen wird [17].

Bei i.v. Drogenabhängigen (IVDA) werden sowohl HTLV-I als auch HTLV-II-Infektionen beobachtet. Die Durchseuchungsraten können sehr schwanken. So wurden in den USA in verschiedenen Städten Prävalenzen zwischen 0,4 % und 18 % festgestellt. Auch in anderen europäischen Ländern, in denen HTLV nicht endemisch ist, wie zum Beispiel Italien, wurde die überwiegende Anzahl der HTLV-II-Infektionen in der Gruppe der IVDA gefunden [18].

1.3 Epidemiologie

HTLV-I ist endemisch in Japan, der Karibik und in Afrika [19]. Aus anderen Regionen (USA, Südamerika, Iran, Australien, Neuguinea, Melanesien) wird zudem über das Vorkommen von HTLV-I-Infektionen berichtet [20 - 22]. In den USA konnten HTLV-II-Infektionen zuerst nur sporadisch [8] und in der Gruppe der i.v.-Drogenabhängigen (IVDA) [23] beobachtet werden. Neuere Untersuchungen weisen darauf hin, daß HTLV-II in nord- und südamerikanischen Indianerstämmen sowie in

Pygmäenstämmen Zentralafrikas endemisch ist und vereinzelt Durchseuchungsraten von bis zu 70 % erreicht werden [24, 17].

In Europa sind HTLV-I-Infektionen in Ländern gehäuft beobachtet worden, die traditionell enge Beziehungen zu Endemiegebieten haben, wie Großbritannien, Frankreich, Niederlande und Portugal [25, 26]. HTLV-II-Infektionen wurden bisher in der Regel nur bei IVDA, vor allem in Italien, Schweden und Spanien gefunden.

In der Bundesrepublik Deutschland bestehen im Gegensatz zu anderen europäischen Ländern keine traditionellen Bindungen zu Endemiegebieten, es leben daher hier im Vergleich zu Frankreich, England, Portugal und den Niederlanden nur relativ wenige Personen aus Endemiegebieten. Dementsprechend gering sind die zu erwartenden und bisher beobachteten Fälle von HTLV-Infektionen bzw. -Erkrankungen [27, 28]. Die bisher bekannt gewordenen HTLV-assoziierten Erkrankungen in der Bundesrepublik Deutschland betreffen Personen, die entweder aus Endemiegebieten stammen oder zur Behandlung in die Bundesrepublik Deutschland eingereist sind [29-31]. Nur eine Person mit TSP-Symptomatik stammt aus Deutschland, hat jedoch nach eigenen Angaben häufig Reisen in Endemiegebiete unternommen (H. Schmitz, persönliche Mitteilung). 1996 wurde der erste deutsche ATL-Fall beschrieben [32]. Weitere offensichtlich importierte Fälle traten in jüngster Zeit in Heidelberg (Südamerikanerin), Tübingen (Japaner), im Saarland (Westafrikaner) und Berlin (Personen aus Westafrika und China) auf. Über Untersuchungen bei Blutspendern wird unter 2.1 berichtet.

Untersuchungen von Seren Neugeborener zeigten für 1996 folgende Ergebnisse: Von ca. 30.000 in Berlin vom Robert Koch-Institut (RKI) im Rahmen der "Studie anonymes unverknüpftes Testen (AUT)" neben HIV- auf HTLV-Antikörper getestete Proben waren zwei HTLV-Antikörper-positiv. Von 1.600 im Max-von-Pettenkofer-Institut in München untersuchten Proben wurde eine HTLV-I-Antikörper-positiv gefunden (unveröffentlicht).

1.4 Nachweismethoden und deren Aussagekraft

HTLV-I und -II sind eng miteinander verwandt. Antikörpersuchteste, die für HTLV-I entwickelt wurden, erkennen zu einem hohen Prozentsatz auch Seren, die Antikörper gegen HTLV-II enthalten. In der Bundesrepublik müssen HTLV-I/-II-Teste bisher nicht vom Paul-Ehrlich-Institut (Bundesamt für Sera und Impfstoffe) zugelassen werden.

Wie für HIV-1 und -2 befinden sich für HTLV-I Antikörpersuchteste auf dem Markt, die auf unterschiedlichen Testprinzipien aufbauen, wie z. B. Partikelagglutinations- und ELISA-Teste. Da bei diesem Test auch falsch-positive Ergebnisse erhalten werden, ist eine Bestätigung der Ergebnisse mit weiteren Methoden notwendig.

Partikelagglutinationsteste werden vor allem in Japan zur Untersuchung von Blutspenden und für epidemiologische Studien eingesetzt. Der Test ist einfach durchzuführen, und das Ergebnis liegt in ca. zwei Stunden vor.

ELISA-Teste (*enzyme-linked immunosorbent assay*) werden von verschiedenen Herstellern angeboten. Die überwiegende Anzahl der auf dem Markt befindlichen Teste basiert auf der Verwendung von Gesamtvirusantigenen. Die Viren sind auf verschiedenen lymphoiden Zellen gewachsen, was einen Einfluß auf die Sensitivität und Spezifität der verschiedenen Teste haben kann. Daneben wurden Antikörperteste auf der Basis von synthetischen Peptiden entwickelt. Da HTLV-II

offensichtlich eine größere klinische Bedeutung hat als bisher angenommen, wurden HTLV-I/-II Kombinationsteste entwickelt.

Bestätigungsteste

Der Immunfluoreszenztest eignet sich zur Bestätigung von Antikörpersuchtest-positiven Proben. Die Auswertung der Teste sollte jedoch nur von erfahrenen Untersuchern durchgeführt werden. Verwendet werden HTLV-infizierte Kulturzellen, als negative Kontrolle dienen nicht-infizierte Zellen. Dieser Test kann zur Differenzierung von HTLV-I- und -II-Infektionen verwendet werden. Da beide Viren jedoch eng miteinander verwandt sind, kann eine Differenzierung nur durch die Ermittlung des jeweiligen Antikörpertiters festgestellt werden.

In den vergangenen Jahren sind die Western Blots (Immunoblot) für HTLV-I/-II verbessert worden. Die Western-Blot-Streifen sind zum einen mit Virusantigenen (HTLV-I), die durch Reinigung von Virus aus Kulturüberstand gewonnen wurden, beschichtet. Andererseits werden zusätzlich rekombinante Proteine aufgetragen. Verwendet werden rekombinantes Transmembranprotein gp21 (rgp21, verbesserte Version: GD21) und typspezifische Sequenzen des äußeren Hüllglykoproteins (SU) gp46 (rgp46-I und rgp46-II). Mit Hilfe dieser typspezifischen Antigene ist eine Differenzierung von HTLV-I- und -II-Antikörpern möglich.

Der Radioimmunpräzipitationstest kann nur in spezialisierten Laboratorien durchgeführt werden. Zur Durchführung des Testes werden HTLV-I-infizierte Zellen in Gegenwart von radioaktiv markierten Aminosäuren gezüchtet. Nach Lyse der Zellen läßt man die fraglichen Antikörper mit dem HTLV-Antigen reagieren und trennt anschließend die Antigen-Antikörperkomplexe über SDS-Polyacrylamidgele auf. Die radioaktiv markierten Antigene werden anschließend mit Hilfe der Autoradiographie nachgewiesen. Meist wird dieser Test nur zur weiteren Abklärung von im Western Blot fraglichen Proben eingesetzt. Beweisend für eine HTLV-I-Infektion ist der Nachweis von Antikörpern gegen virales Vorläufer-Glykoprotein gp68.

Zur endgültigen Abklärung des Infektionsstatus bei serologisch nicht eindeutig diagnostizierbaren Fällen wird die Polymerasekettenreaktion (PCR) eingesetzt. Die Verwendung verschiedener Primerpaare und Hybridisierungssonden erlaubt zudem eine Differenzierung von HTLV-I und -II.

Im Rahmen der Zusammenarbeit verschiedener Laboratorien in Europa wurde für den serologischen Nachweis einer HTLV-Infektion folgende Teststrategie vorgeschlagen: Untersuchung der Proben in einem Antikörpersuchtest, wiederholt reaktive Proben werden in einem weiteren Suchtest untersucht und erneut reaktive Seren im Western Blot eingesetzt. Verwendet werden sollten Western Blots, die neben den HTLV-Proteinen auch die rekombinanten Proteine rgp21 (GD21), rgp46-I und rgp46-II enthalten. Als HTLV-I-positiv werden Seren bewertet, die mit Gag-Proteinen (p19 und/oder p24), rgp21 (GD21) und rgp46-I, und als HTLV-II-positiv solche, die mit Gag (p19 und/oder p24), rgp21 (GD21) und rgp46-II reagieren. Vereinzelt wurden Seren gefunden, die nur mit dem rekombinanten Transmembran-Protein gp21 (GD21) und internen Proteinen reagieren. Hier muß der Infektionsstatus auf alle Fälle mit der PCR abgeklärt werden. HTLV-I/-II-negativ sind Seren, die nicht in den Antikörpersuchtesten reagieren bzw. im Suchtest reaktive, die keine Reaktion im Western Blot aufweisen. Alle Seren, die im Western Blot ein oder mehrere HTLV-Antigene erkennen, werden als HTLV-I/-II nicht bewertbar (HTLV-indeterminate)

eingestuft. Probanden, die letztere Reaktionsmuster aufweisen, sollten gegebenenfalls in weiteren Testen untersucht werden.

Probleme der Serodiagnostik in der Bundesrepublik Deutschland

In Ländern oder Regionen mit niedriger Prävalenz wie der Bundesrepublik erweist sich die serologische Diagnostik als problematisch. Seren, die in mehreren Antikörpersuchtesten reaktiv sind, reagieren häufig auch im Western Blot. Bevorzugt werden dabei Reaktionen mit den internen Proteinen p24 und p19 und den Gag-Vorläuferproteinen beobachtet. Seltener treten Reaktionen mit dem rekombinanten gp21 (rgp21, GD21) Transmembranprotein auf. Unklar ist, ob die beobachteten Reaktionen mit HTLV-Antigen unspezifisch sind oder sich auf Kreuzreaktionen mit Antigenen von HTLV-verwandten Viren zurückführen lassen. Hierzu sind weitere virologische und molekularbiologische Untersuchungen notwendig. Diese Untersuchungen müssen neben Risikopersonen (Personen aus Endemiegebieten, IVDA) auch Patienten mit Erkrankungen einschließen, die auf eine HTLV-I/-II-Infektion hinweisen. Patienten mit neurologischen, hämatologischen und dermatologischen Symptomen, bei denen andere Ursachen ausgeschlossen wurden, sollten daher auf eine mögliche HTLV-Infektion untersucht werden. Nach neueren Erkenntnissen können auch Patienten mit rheumatischen, pulmonalen und möglicherweise Autoimmunerkrankungen für die Differentialdiagnose eingeschlossen werden.

Bei der überwiegenden Zahl der Seren, die nach den Kriterien der Centers for Disease Control (USA) HTLV-positiv eingestuft werden können (Reaktion mit einem internen und einem Hüllprotein), konnte keine Differenzierung in HTLV-I und HTLV-II durchgeführt werden, da die Seren nicht mit dem typspezifischen Glykoprotein gp46, sondern nur mit dem rekombinanten Transmembranprotein GD21 reagierten. Diese Gruppe muß mit Hilfe der PCR oder Virusanzucht weiter untersucht werden, da unklar ist, ob diese Reaktionen tatsächlich auf HTLV-I- bzw. -II-Infektionen zurückzuführen oder ob andere bisher nicht entdeckte Erreger für die Reaktivität in den verschiedenen Testen verantwortlich sind.

2. Blut- und Plasmaspender

2.1 Prävalenz und Inzidenz bei Blutspendekollektiven

In Japan (1986), den USA (1989/90), Frankreich (1991), Niederlande (1993), Luxemburg (1994), Dänemark (1994), Schweden (1994) und Finnland (1995) werden alle Blutspender auf HTLV-I-Antikörper untersucht. Die Prävalenzen sind unterschiedlich hoch und betragen zwischen 0 und 0,02 % [33]. In Deutschland liegen bisher Ergebnisse aus folgenden Studien vor: Beim Bayerischen Roten Kreuz (BRK) wurden in Zusammenarbeit mit dem RKI in den Jahren 1991-1994 vier HTLV-I/-II-positive unter ca. 376.000 Spendern identifiziert (zweimal HTLV-I, zweimal HTLV-II). Das Max-von-Pettenkofer-Institut München (Prof. von der Helm) beschrieb im Jahre 1994 zudem zwei HTLV-I-Infektionen unter ca. 76.000 Spendern. Der Blutspendedienst der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf fand eine HTLV-I-Infektion unter 9.700 Spendern (RKI-Bestätigung mit Western Blot und PCR), und der Blutspendedienst der Universität Mainz beschrieb eine HTLV-II-Infektion unter 11.000 Spendern [34]. Eine gemeinsame Studie des DRK Hessen, Blutspendedienst Frankfurt/M., mit dem Paul-Ehrlich-Institut (1996/97) ergab unter 100.825 Spenden keine für HTLV-I/-II-Antikörper bestätigt positiv getestete Probe [35].

Eine präzise Prävalenzangabe ist bei der geringen Zahl HTLV-positiver Spender nicht möglich. Sie ist in einem Bereich von 1 in 10.000 bis 1 in 100.000 anzunehmen. Über die Inzidenz läßt sich keine Angabe machen.

2.2 Spendertestung und Aussagekraft

Die Verbesserung der Antikörpersuchteste führte dazu, daß die bisher beobachtete Rate an reaktiven Seren von 0,3 bis 0,4 % um etwa den Faktor 10 abnahm, ohne daß Sensitivitäts- und Spezifitätsprobleme auftraten. In den vom RKI durchgeführten Bestätigungen lag die Rate der nicht eindeutig bestätigbaren Seren zwischen 97 % (1 von ca. 30 wiederholt im ersten ELISA reaktiven Seren) und 99 %. Seren, die in mindestens zwei Antikörpersuchtesten reagierten, zeigten in der Regel auch Reaktivität im Western Blot, ohne daß sich die Mehrzahl der reaktiven Spenden bestätigen lassen. Untersuchungen des Niederländischen Roten Kreuzes gehen davon aus, daß 75 % der wiederholt reaktiven Seren sich nicht bestätigen lassen. Im Prinzip müssen alle Probanden mit einem unklaren Ergebnis im Western Blot mit Hilfe der PCR weiter untersucht werden [36].

2.3 Spenderbefragung

Im Prinzip ist eine Befragung der Spender nach Herkunft aus Endemiegebieten oder Herkunft der Sexualpartner aus Endemiegebieten (s. o. Übertragungswege) möglich. Die Praktikabilität eines solchen Vorgehens ist jedoch fraglich.

2.4 Spenderinformation und -beratung

Die Spenderinformation muß darlegen, daß nach Übertragung nur ein geringes Risiko der Erkrankung durch HTLV-I/-II besteht. Hauptübertragungswege sind Geschlechtsverkehr oder von der Mutter auf das Kind (pränatal, aber vor allem durch Muttermilch), so daß über entsprechende Maßnahmen eine Übertragung verhindert werden kann.

Probleme treten auf, wenn nicht eindeutige (indeterminate) Ergebnisse in den Antikörpersuchtesten und den Bestätigungstesten auftreten. Eine Aufklärung erscheint nur bei eindeutig bestätigten Befunden notwendig zu sein (eindeutiger Bestätigungstest und/oder PCR).

3. Empfänger

3.1 Prävalenz und Inzidenz von blutassoziierten Infektionen und Infektionskrankheiten bei Empfängerkollektiven

Bisher ist in Deutschland keine HTLV-Infektion bekannt geworden, die durch Blut bzw. zelluläre Blutprodukte übertragen wurde. Im Fall der Mainzer Spende wurde bei den Empfängern keine Infektion nachgewiesen.

3.2 Abwehrlage (Resistenz, vorhandene Immunität, Immunreaktivität, Alter, exogene Faktoren)

Bisher ist keine genetische oder immunologische Resistenz bekannt (siehe auch unter 1.2).

3.3 Schwere und Verlauf der Erkrankung

Primäre Erkrankung nicht bekannt. Nach Infektion durch eine Bluttransfusion kann es zu einer TSP-ähnlichen Symptomatik innerhalb von wenigen Monaten kommen. Eine ATL wurde bisher, möglicherweise bedingt durch die lange Inkubationszeit, nicht nach einer Transfusion beobachtet.

3.4 Therapie- und Prophylaxemöglichkeiten

Therapiemöglichkeiten sind begrenzt. TSP hat einen langen Krankheitsverlauf. Inwieweit Nukleosidanaloga und Interferontherapie zu einer Verlangsamung des Krankheitsverlaufes führen, ist z.Zt. nicht eindeutig zu beantworten. Eine Heilung erscheint gegenwärtig aufgrund der Viruseigenschaften (Retrovirus) nicht möglich. Es gibt keine Impfung.

3.5 Übertragbarkeit

HTLV-I/-II kann durch Geschlechtsverkehr übertragen werden. Die Übertragung von der Mutter auf das Kind kann intrauterin (2 - 5 %) und mit der Muttermilch durch Stillen (abhängig von der Stilldauer bis 25 %) erfolgen. Flaschenernährung senkt die Wahrscheinlichkeit einer postnatalen Infektion deutlich; HTLV-I/-II-Trägerinnen sollten daher nicht stillen.

3.46 Häufigkeit und Menge der Applikation von Blutprodukten

Bisher wurde nur eine Übertragung von HTLV-I/-II durch zellhaltige Produkte beobachtet. Retrospektive Untersuchungen weisen darauf hin, daß durch zellhaltige Produkte (Erythrozytenkonzentrate, Thrombozytenkonzentrate, Vollblut) ein variables Übertragungsrisiko besteht. Ein höheres Risiko besteht für Empfänger, die eine Spende erhalten, die weniger als fünf Tage gelagert wurde [15, 14].

4. Blutprodukte

4.1 Belastung des Ausgangsmaterials und Testmethoden

Bisher wurden nur Übertragungen durch zellhaltige Produkte beobachtet: Der Nachweis einer HTLV-I/-II-Infektion ist durch Antikörpertestung möglich.

4.2 Möglichkeiten der Abtrennung und Inaktivierung von Infektionserregern

Infektiöses Virus ist zellgebunden (im wesentlichen sind CD4-positive Zellen infiziert). Eine Entfernung der Leukozyten könnte das Infektionsrisiko durch Blutprodukte verringern. Übertragungen durch Faktorpräparate oder andere zellfreie Produkte wurde bisher nicht berichtet.

4.3 Praktikabilität und Validierbarkeit der Verfahren zur Elimination/ Inaktivierung von Infektionserregern

Die Übertragung von HTLV-I/-II erfolgt zellgebunden. Inwieweit eine Leukozytendepletion infizierte Zellen eliminiert wurde bisher nicht untersucht.

5. Bewertung

Ausgehend von der Tatsache, daß nur zelluläre Blutprodukte HTLV übertragen und ein Verlust der Infektiosität durch Lagerung der Produkte besteht, liegt insgesamt ein niedriges Infektionsrisiko vor; eine Übertragung ist jedoch nicht ausgeschlossen. Da keine Erkenntnisse zu Übertragungen von HTLV-I/-II durch Transfusionen vorliegen, wird empfohlen, daß Ärzte bei Patienten mit (HTLV-assoziierten) zentralnervösen Symptomen gezielt nach vorangegangenen Transfusionen fragen.

Die in Deutschland und Europa durchgeführten Untersuchungen zeigen, daß in den meisten Ländern eine niedrige Prävalenz von HTLV-I/-II-Infektionen vorliegt. In der Regel bestand bei bestätigt positiven Spendern ein direkter Zusammenhang zwischen seiner/ihrer Herkunft bzw. der Herkunft des/der Partners/Partnerin aus Endemiegebieten. Bisher wurden in der europäischen Bevölkerung keine Serokonversionen beobachtet.

Um das Infektionsrisiko durch Blutprodukte zu verringern, wird empfohlen, Blutspender, die in Übereinstimmung mit den "Richtlinien zur Blutgruppenbestimmung und Bluttransfusion (Hämotherapie)" wegen einer Beziehung (z. B. Herkunft, Aufenthalt, Sexualpartner) zu Endemiegebieten relevanter Erreger zeitlich zurückgestellt wurden, vor Wiederaufnahme der Spenden auf HTLV-I/-II-Antikörper zu untersuchen. Die "Richtlinien zur Blutgruppenbestimmung und Bluttransfusion (Hämotherapie)" sollten bei der anstehenden Novellierung auf die Abdeckung der Endemiegebiete für HTLV-I/-II überprüft werden.

Eine andere Möglichkeit, das Infektionsrisiko mit HTLV-I/-II praktisch zu vermeiden, ist die Leukozytendepletion der labilen Blutprodukte. Das könnte auch die Testung auf HTLV-I/-II-Antikörper entbehrlich machen.

Dieses Papier wurde fertiggestellt am 14.07.98 und vom Arbeitskreis Blut am gleichen Tag verabschiedet. Es wurde erarbeitet von den Mitgliedern der Untergruppe "Bewertung Blut-assoziiierter Krankheitserreger" des Arbeitskreises Blut:

Prof. Dr. Reinhard Burger, Prof. Dr. Wolfram Gerlich, Prof. Dr. Lutz Gürtler, Dr. Margarethe Heiden, Prof. Dr. Volker Kretschmer, Dr. Hans Lefèvre, PD Dr. Johannes Löwer, Dr. Thomas Montag-Lessing, PD Dr. Rainer Neumann, Prof. Dr. Georg Pauli, Prof. Dr. Rainer Seitz, Dipl.-Med. Uwe Schlenkrich, Dr. Edgar Werner, Dr. Hannelore Willkommen

Literatur:

- [1] Murphy, F.A., Fauquet, C.M., Bishop, D.H.L., Ghabrial, S.A., Jarvis, A.W., Martelli, G.P., Mayo, M.A., and Summers, M.D.: *Virus Taxonomy: Classification and Nomenclature of Viruses*. Wien-New York: Springer, 1995.
- [2] Poiesz, B.J., Ruscetti, F.W., Gazdar, A.F., Bunn, P.A., Minna, J.D., and Gallo, R.C.: Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77 (1980) 7415-19.
- [3] Miyoshi, I., Kubonishi, L., Yoshimoto, S., Akagi, T., Otsuki, Y., Shiraishi, Y., Nagata, K., and Hinuma, Y.: Type C virus particles in a cord T-cell line derived by cocultivating normal human cord leukocytes and human leukemic T-cells. *Nature* 294 (1981) 770-771.
- [4] Gessain, A., Barin, F., Vernant, J.C., Gout, O., Maurs, L., Calendar, A., and de Thé, G.: Antibodies to human T-lymphotropic virus type-1 in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet* 2 (1985) 407-409.
- [5] Osame, M., Usuku, K., Izumo, S., Ijichi, N., Amitani, H., Igata, A., Matsumoto, M., and Tara, M.: HTLV-1 associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet* 1 (1986) 1031-1032.
- [6] Iwakura, Y., Tosu, M., Yoshida, E., Takiguchi, M., Sato, K., Kitajima, I., Nishioka, K., Yamamoto, K., Takeda, T., Hanaka, M., Yamamoto, K., and Sekiguchi, T.: Induction of inflammatory arthropathy resembling rheumatoid arthritis in mice transgenic for HTLV-1. *Science* 253 (1991) 1026-1028.
- [7] Murphy, E.L., Goedert, J.J., Blattner, W.A., Gibbs, W.N., and Campbell, M.: Modelling the risk of adult T-cell leukemia/lymphoma in persons infected with Human T-lymphotropic virus type I. *Int. J. Cancer* 43 (1989) 250-253.
- [8] Kalyanaraman, V.S., Sarngadharan, M.G., Robert-Guroff, M., Miyoshi, I., Blayncy, D., Golde, D., and Gallo, R.C.: A new subtype of human T-cell leukemia virus (HTLV-2) associated with a T-cell variant of hairy cell leukemia. *Science* 218 (1982) 571-573.
- [9] Murphy, E.L.: HTLV-2 related disease. *Lancet* 341 (1993) 888.
- [10] Hjelle, B., Appenzeller, O., Mills, R., Alexander, S., Torrez-Martinez, N., Jahnke, R., and Ross, G.: Chronic neurodegenerative disease associated with HTLV-II infection. *Lancet* 339 (1992) 645.
- [11] Sugiyama, H., Doi, H., Yamaguchi, K., Tsuji, Y., Miyamoto, T., and Hino, S.: Significance of postnatal mother-to-child transmission of human T-lymphotropic virus type-I on the development of adult T-cell Leukemia/lymphoma. *J. Med. Virol.* 20 (1986) 253-260.
- [12] Yamaguchi, K.: Human T-lymphotropic virus type I in Japan. *The Lancet* 343 (1994) 213-216.
- [13] Yamamoto, N., Okada, M., and Koyanagi, Y.: Transformation of human leukocytes by cocultivation with an adult T cell leukemia virus producer cell line. *Sci.* 217/4561 (1982) 737-739.
- [14] Manns, A., Wilks, R.J., Murphy, E.L., Haynes, G., Figuora, J.P., Barnett, M., Hanchard, B., and Blattner, W.A.: A prospective study of transmission by transfusion of HTLV-I and risk factors associated with seroconversion. *Int. J. Cancer* 51 (1992) 886-891.

- [15] Sullivan, M.T., Williams, A.E., Fang, C.T., Grandinetti, T., Poiesz, B.J., Ehrlich, G.D., and The American Red Cross HTLV-I/II Collaborative Group: Transmission of human T-lymphotropic virus type I and II by blood transfusion. A retrospective study of recipients of blood components (1983 through 1988). *Arch. Int. Med.* 151 (1991) 2043-2048.
- [16] Manns, A., Murphy, E.L., Wilks, R., Haynes, G., Figueroa, J.P., Hanchard, B., Barnett, M., Drummond, J., Waters, D., Cerney, M., Seals, J.R., Alexander, S.S., Lee, H., and Blattner, W.A.: Detection of early human T-cell lymphotropic virus type 1 antibody patterns during seroconversion among transfusion recipients. *Blood* 77/4 (1991) 896-905.
- [17] Levine, P.H., Jacobson, S., Elliott, R., Cavallero, A., Colclough, G., Dorry, C., Stephenson, C., Knigge, R.M., Drummond, J., Nishimura, M., Taylor, M.E., Wiktor, S., and Shaw, G.M.: HTLV-II Infection in Florida Indians. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 9 (1993) 123-127.
- [18] Zanetti, A.R., Zehender, G., Tanzi, E., Galli, C., Rezza, G., Cargnel, A., Boschini, A., Mari, D., Pizzocolo, G., Mazzota, F., Canavaggio, M., and Lee, H: HTLV-II among Italian intravenous drug users and hemophiliacs. *Eur. J. Epidemiol.* 8 (1992) 702-707.
- [19] Höllsberg, P., and Hafler, D.A.: Pathogenesis of diseases induced by human lymphotropic virus type I infection. *Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston, New Engl. J. Med.* 328 (1993) 1173-1182.
- [20] Bastian, I., Gardner, J., Webb, D., and Gardner, I.: Isolation of a Human T-Lymphotropic Virus Type I Strain from Australian Aborigines. *J. Virol.* 67 (1993) 843-851.
- [21] Gessain, A., Boeri, E., Yanagihara, R., Gallo, R., and Franchini, G.: Complete Nucleotide Sequence of a Highly Divergent Human T-Cell Leukemia (Lymphotropic) Virus Type I (HTLV-I) Variant from Melanesia: Genetic and Phylogenetic Relationship to HTLV-I strains from Other Geographical Regions. *J. Virol.* 67 (1993) 1015-1023.
- [22] Blattner, W.A., Kalyanaraman, V.S., Robert-Guroff, M., Lister, T.A., Galton, D.A., Sarin, P.S., Crawford, M.H., Catovsky, D., Greaves, M., and Gallo, R.C.: The human type-C retrovirus, HTLV, in the blacks from the Caribbean region and relationship to adult T-cell leukemia/lymphoma. *Int. J. Cancer* 30 (1982) 257-264.
- [23] Kwok, S., Gallo, D., Hanson, C., McKinney, N., Poiesz, B., and Sninsky, J.J.: High prevalence of HTLV-II among intravenous drug abusers: PCR confirmation and typing. *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* 6,4 (1990) 561-565.
- [24] Maloney, E.M., Biggar, R.J., Neel, J.V., Taylor, M.E., Hanh, B.H., Shaw, G.M., and Blattner, W.A.: Endemic Human T Cell Lymphotropic virus Type 2 infection among isolated Brazilian Amerindiands. *J. Inf. Dis.* 166 (1992) 100-107.
- [25] Coste, J., Lemaire, J.M., and Courouce, A.M.: Prevalence of HTLV antibodies in blood donors in continental France. *Int. Conf. on AIDS* 6(2) (1990) 249.
- [26] Mowbray, J, Mawson, S., Chawira, A., Skidmore, S., Boxall, E., Desselberger, U., and Nightingale, S.: Epidemiology of T-cell Leukemia/lymphoma virus type 1 (HTLV-1) infections in a subpopulation of Afro-Caribbean origin in England. *J. Med. Virol.* 29 (1989) 289-295.

- [27] Hunsmann, G., Schneider, J., Bayer, H., Berthold, H., Schimpf, K., Kabisch, H., Ritter, K., Bienzle, H., Schmitz, H., Kern, P., and Dietrich, M.: Antibodies to adult T-cell leukemia virus (ATLV/HTLV-I) in AIDS patients and people at risk of AIDS in Germany. *Med. Microbiol. Immunol.* 173 (1985) 241-250.
- [28] Pauli, G., Ehm, I., Gelderblom, H.R., and Koch, M.A.: HTLV-1-Infektionen in der Bundesrepublik Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt* 33 (1990) 205-209.
- [29] Detmar, M., Pauli, G., Anagnostopoulos, I., Wunderlich, U., Herbst, H., Garbe, C., Stein, H., and Orfanos, C.E.: A case of classical mycosis fungoides associated with human T-cell lymphotropic virus type 1. *Br. J. Dermatol.* 124 (1991) 198-202.
- [30] Rolfs, A., Junghan, U., Pauli, G., Koenecke, C., and Grützedieck, V.: Neurologisches Krankheitsbild und Diagnostik einer HTLV-1 Infektion mit Paraparese, Myositis und Sjögren-Syndrom. 2. Deutscher AIDS-Kongress, 23./24.1.1989: Abstract No 312.
- [31] Kitzte, B., Turner, R.W., Burchhardt, M., Poser, S., Hunsmann, G., and Weber, T.: Differential diagnosis of HTLV-I-associated myelopathy and multiple sclerosis in Iranian patients. *Clin. Investigator.* 70/11 (1992) 1013-1018.
- [32] Reinhardt, P., Maschmeyer, G., Carstanjen, D., Schulze, G., Herrmann, F., Fleischer, C., Ellerbrok, H., Schlegelberger, B., Pauli, G., and Ludwig, W.D.: Erste nicht-importierte HTLV-I positive Adulte T-Zell-Leukämie (ATL) in Deutschland. Jahrestagung der Gesellschaft für Virologie, 6.-9.3.1996, Jena, Abstract No. 254.
- [33] HTLV European Research Network (HERN) Taylor, G..P, and Weber, J.N.: Sero-epidemiology of the human T-cell leukaemia/lymphoma viruses in Europe. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.* 13 (1996) 68-77.
- [34] Hitzler, W., Kiefhaber, K., Runkel, S., and Jochum, C.: Prävalenz des humanen T-Zelleukämie-Virus I/II (HTLV-I/II) bei Dauerblutspendern aus urbanen und ländlichen Gebieten. *Infusionsther. Transfusionsmed.*
- [35] Nübling, C.M., and Seifried, E.: in preparation, 1998.
- [36] Fleischer, C., Kücherer, C., Michel, P., Weise, W., Stahl-Hennig, C., Bodemer, W., Hunsmann, G., and Pauli, G.: Rare cases of Human T-Cell Lymphotropic Virus Type I and II infections in Bavarian Blood Donors and detection of a high number of donors with indeterminate antibody pattern. (submitted for publication).