



Für den Inhalt verantwortlich: Prof. Dr. J. Aberle, Prof. Dr. St. Aberle  
 Prof. Dr. H. Holzmann, Prof. Dr. Th. Popow-Kraupp  
 Prof. Dr. E. Puchhammer



Redaktion: Dr. Eva Geringer  
 Department f. Virologie d. Med. Universität Wien  
 1090 Wien, Kinderspitalgasse 15  
 Tel. +43 1 40160-65500 Fax: +43 1 40160-965599  
 e-mail: virologie@meduniwien.ac.at  
 homepage: www.virologie.meduniwien.ac.at

Im Zeitraum von 28.06.2016 bis 11.07.2016 wurden am Department für Virologie folgende Infektionen diagnostiziert:

<b>Adeno</b>	W	NÖ	B	OÖ	S	Stm	K	T	V
<i>direkter Virusnachweis:</i>									
<i>serolog. Infektionsnachweis:</i>	3								

*Klin. Auffälligkeiten:*

<b>Cytomegalie</b>	W	NÖ	B	OÖ	S	Stm	K	T	V
<i>direkter Virusnachweis:</i>	27		1						
<i>serolog. Virusnachweis:</i>	4		1						

*Klin. Auffälligkeiten:*

<b>EBV</b>	W	NÖ	B	OÖ	S	Stm	K	T	V
<i>direkter Virusnachweis:</i>	10		1						
<i>serolog. Infektionsnachweis:</i>	5						2		

*Klin. Auffälligkeiten:*

<b>Entero</b>	W	NÖ	B	OÖ	S	Stm	K	T	V
<i>direkter Virusnachweis:</i>	15	1							
<i>serolog. Infektionsnachweis:</i>									

*Klin. Auffälligkeiten:*



<b>FSME</b>	W	NÖ	B	OÖ	S	Stm	K	T	V
<i>direkter Virusnachweis:</i>									
<i>serolog. Infektionsnachweis:</i>	1	1		1	1	1	1	5	

*Klin. Auffälligkeiten:*

<b>Hepatitis A</b>	W	NÖ	B	OÖ	S	Stm	K	T	V
<i>direkter Virusnachweis:</i>		1							
<i>serolog. Infektionsnachweis:</i>									

*Klin. Auffälligkeiten:*

<b>Hepatitis B</b>	W	NÖ	B	OÖ	S	Stm	K	T	V
<i>direkter Virusnachweis:</i>	4						2		
<i>serolog. Infektionsnachweis:</i>	6								

*Klin. Auffälligkeiten:* 1 mal Gravidität

<b>Hepatitis C</b>	W	NÖ	B	OÖ	S	Stm	K	T	V
<i>direkter Virusnachweis:</i>	15	1	1				2		1
<i>serolog. Infektionsnachweis:</i>	3	1	1				1		2

*Genotypisierung:* **Typ 1A:** W: 8, NÖ: 1; **Typ 3A:** W: 7, OÖ: 1; **Typ 4:** W: 1

*Klin. Auffälligkeiten:*

<b>Hepatitis E</b>	W	NÖ	B	OÖ	S	Stm	K	T	V
<i>direkter Virusnachweis:</i>				1					
<i>serolog. Infektionsnachweis:</i>									

*Klin. Auffälligkeiten:*

<b>Herpes simplex</b>	W	NÖ	B	OÖ	S	Stm	K	T	V
<b>HSV1 direkter Virusnachw</b>	6	1						1	
<b>HSV2 direkter Virusnachw</b>	1								
<i>serolog. Infektionsnachweis:</i>									

*Klin. Auffälligkeiten:*

<b>HHV 6</b>	W	NÖ	B	OÖ	S	Stm	K	T	V
<i>direkter Virusnachweis:</i>	2								
<i>serolog. Infektionsnachweis:</i>									

*Klin. Auffälligkeiten:*

<b>HIV 1</b>	W	NÖ	B	OÖ	S	Stm	K	T	V
<i>direkter Virusnachweis:</i>									
<i>serolog. Infektionsnachweis:</i>	6	1		1					

*Klin. Auffälligkeiten:*

<b>HPV - high risk</b>	W	NÖ	B	OÖ	S	Stm	K	T	V
<i>direkter Virusnachweis:</i>	66	7	4		1	2	3		

*Klin. Auffälligkeiten:*

<b>Influenza A</b>	W	NÖ	B	OÖ	S	Stm	K	T	V
<i>direkter Virusnachweis:</i>									
<i>serolog. Infektionsnachweis:</i>									

*Klin. Auffälligkeiten:*

<b>Masern</b>	W	NÖ	B	OÖ	S	Stm	K	T	V
<i>direkter Virusnachweis:</i>									
<i>serolog. Infektionsnachweis:</i>						1			

*Klin. Auffälligkeiten:*

<b>Parecho</b>	W	NÖ	B	OÖ	S	Stm	K	T	V
<i>direkter Virusnachweis:</i>	1								

*Klin. Auffälligkeiten:*

<b>Parvo B19</b>	W	NÖ	B	OÖ	S	Stm	K	T	V
<i>direkter Virusnachweis:</i>	3								
<i>serolog. Infektionsnachweis:</i>	1								

*Klin. Auffälligkeiten:*

<b>Polyoma - BK</b>	W	NÖ	B	OÖ	S	Stm	K	T	V
<i>direkter Virusnachweis:</i>	1								

*Klin. Auffälligkeiten:*

<b>Rino Virus</b>	W	NÖ	B	OÖ	S	Stm	K	T	V
<i>direkter Virusnachweis:</i>	6								

*Klin. Auffälligkeiten:*

<b>Rota</b>	W	NÖ	B	OÖ	S	Stm	K	T	V
<i>direkter Virusnachweis:</i>	2								
<i>serolog. Infektionsnachweis:</i>									

*Klin. Auffälligkeiten:*

<b>VZV</b>	W	NÖ	B	OÖ	S	Stm	K	T	V
<i>direkter Virusnachweis:</i>	2								
<i>serolog. Infektionsnachweis:</i>	3						1		

*Klin. Auffälligkeiten:* 1 mal VZV in Liquor

direkter Virusnachweis: PCR, Antigen-ELISA, Virusisolierung

serologischer Infektionsnachweis: Antikörper-ELISA, Hämagglutinationshemmtest, Immunfluoreszenztest, Komplementbindungsreaktion, Neutralisationstest

Weitere Informationen zur Virusdiagnostik entnehmen sie unserer Informationsbroschüre:

[http://www.virologie.meduniwien.ac.at/home/virus-diagnostik/informationsbroschuere/idart\\_15-lang\\_1-content.html](http://www.virologie.meduniwien.ac.at/home/virus-diagnostik/informationsbroschuere/idart_15-lang_1-content.html)

## Epidemiologische Trends:

Weiterhin gehäufte Infektionen mit Enterovirus, sowie vereinzelt Infektionen mit Parechovirus.

# Die progressive äußere Retinaneekrose: Eine seltene Komplikation der Reaktivierung von Varizella-Zoster-Virus bei immunsupprimierten Patienten

Claudia Honsig

Die Reaktivierung einer latenten Infektion mit Varizella-Zoster-Virus (VZV) mit der klinischen Manifestation eines Herpes Zoster ist mit 3-4 Fällen pro 1000 Personen pro Jahr eine häufige Erkrankung. Einen Überblick über deren Verlauf und mögliche Komplikationen finden Sie in der VEI 16/13.

In dieser Ausgabe der VEI wollen wir uns anlässlich eines Falles, mit dem wir vor kurzem konfrontiert waren, mit einer sehr seltenen, aber schwerwiegenden ophthalmologischen Komplikation der Reaktivierung der VZV Infektion beschäftigen: Der progressiven äußeren Retinaneekrose (Progressive Outer Retinal Necrosis, PORN). Die PORN ist eine schnell progrediente, nekrotisierende herpetische Retinopathie bei immunkompromittierten Patienten. Wie die akute Retinaneekrose (ARN), die immunkompetente Personen betrifft, wird auch die PORN durch die Reaktivierung einer latenten VZV Infektion (in 70% der Fälle) oder einer latenten Herpes-Simplex-Virusinfektion (in 30% der Fälle) verursacht. Die Ätiologie der beiden Syndrome ist also ähnlich, sie unterscheiden sich jedoch in ihren immunpathologischen Erscheinungsformen: Bei immunkompetenten Personen führt die Immunantwort zu einer schweren entzündlichen Uveitis (ARN), während Patienten mit PORN multifokale retinale Nekrosen mit Beteiligung der äußeren Netzhautschichten entwickeln, die sich rasch ausbreiten. Beide Erkrankungsbilder haben eine schlechte Prognose mit einem hohen Erblindungsrisiko. Ein Befall des zweiten Auges ist sehr häufig, und bis zu 90% der betroffenen Patienten entwickeln eine binokuläre Retinaneekrose. Bei immunkompromittierten Patienten ist die PORN die zweithäufigste infektiöse Retinitis nach der Zytomegalievirus-Retinitis. Die PORN wird am häufigsten bei Patienten mit AIDS im Endstadium diagnostiziert, einige Fälle sind auch bei Patienten mit Immunsuppression aufgrund einer Systemerkrankung (z.B. Lymphom) und bei Patienten unter iatrogenen Immunsuppression beschrieben.

## Aktueller Fall

Eine 57-jährige Frau mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS), die seit drei Jahren mit Natalizumab (Tysabri®) behandelt wurde, entwickelte am rechten Auge zunehmend verschwommenes Sehen, hatte jedoch keine Schmerzen und keine Photophobie. Bei Status post Optikusneuritis rechts war die Sehfähigkeit des rechten Auges schon deutlich eingeschränkt gewesen. Im Rahmen der augenärztlichen Abklärung erhielten wir Vorderkammerpunktat mit der klinischen Angabe „retinale Nekrose Oculus dexter“. Wir führten den Nukleinsäurenachweis mittels PCR auf Herpes-Simplex-Virus 1 und 2, VZV und Zytomegalievirus durch, mit dem Ergebnis eines hoch positiven VZV Nachweises (Virusmenge von rund 6 Millionen Kopien/ml Vorderkammerpunktat). VZV spezifische IgG-Antikörper waren im aktuellen Serum positiv, IgM-Antikörper waren nicht nachweisbar. Mit dem Nachweis von VZV-spezifischen IgG-Antikörpern in einer Jahre zurückliegenden Serumprobe wurde die Diagnose einer Reaktivierung von VZV abgesichert. Die PORN wird – so wie die ARN bei immunkompetenten Personen – aggressiv mit einer Kombination aus intravenöser und intravitrealer antiviraler Therapie (mit Aciclovir bzw. Ganciclovir) behandelt, um die visuelle Prognose zu verbessern. Die zusätzliche hochdosierte intravitreale Gabe von Ganciclovir im Akutstadium scheint einen stabilisierenden Effekt auf die Progression der Nekrose zu haben. Entscheidend für die Prognose ist eine unverzügliche Therapieeinleitung nach Diagnosestellung. Bei adäquater Therapie sinkt auch die Wahrscheinlichkeit einer binokulären Entzündung.

Die Patientin erhielt daher eine antivirale intravenöse Therapie mit Aciclovir über 14 Tage sowie insgesamt zwei intravitreale Ganciclovir-Injektionen. Im Anschluss an die intravenöse Therapie erfolgte, insbesondere auch zur Prophylaxe der Ausdehnung auf das zweite Auge, eine orale Therapie mit Aciclovir über 14 Tage. Zusätzlich zur spezifischen antiviralen Therapie war bei der Patientin wegen des Auftretens einer Netzhautablösung ein augenchirurgischer Eingriff mit Entfernung des Glaskörpers und Silikonölfüllung notwendig.

Die MS-Therapie mit Natalizumab wurde wegen der hohen Rezidivgefahr bzw. der Gefahr der Erkrankung des anderen Auges abgesetzt. Natalizumab, ein rekombinanter humanisierter Anti- $\alpha$ 4-Integrin-Antikörper, ist für die Behandlung der hochaktiven, schubförmig remittierend verlaufenden Multiplen Sklerose indiziert. Integrine, die Zielstrukturen von Natalizumab, sind Adhäsionsmoleküle an der

Oberfläche von aktivierten Lymphozyten. Natalizumab bindet daran und verhindert so das Einwandern der Lymphozyten in das ZNS. Die Assoziation der Anwendung von Natalizumab mit einem erhöhten Risiko für die Reaktivierung einer latenten JC-Virusinfektion mit der Entwicklung einer progressiven, multifokalen Leukenzephalopathie (PML) ist dokumentiert. Einzelfälle anderer opportunistischer Infektionen sind ebenfalls beschrieben, darunter auch Fälle von nekrotisierender Retinitis. Laut einer Aussendung der European Medicines Agency (EMA) vom 26. Mai 2016 wird nun die Produktinformation von Natalizumab um den Hinweis auf diese seltene Komplikation ergänzt, das Absetzen der Natalizumab-Therapie ist bei Diagnosestellung einer Retinaneurose laut Empfehlung der EMA zu erwägen.

Zurück zu unserem Fall: Die Patientin wurde auf eine MS-Therapie mit Tecfidera® (Dimethylfumarat) umgestellt, eine immunmodulatorische Therapie mit einem wesentlich günstigeren Nebenwirkungsprofil als Natalizumab. Sie zeigt derzeit bezüglich der MS zwar ein stabiles Zustandsbild, die PORN hat aber leider zu einer weiteren, dramatischen Verschlechterung der Sehschärfe rechts geführt, sodass die Patientin auf diesem Auge nun beinahe blind ist.

#### Literatur:

- American Academy of Ophthalmology: [www.aao.org](http://www.aao.org)
- Progressive outer retinal necrosis in a multiple sclerosis patient on natalizumab (Haseltine Van Tassel et al., Neurology 2015;84;2198-2199)
- Progressive Outer Retinal Necrosis: Outcomes in the Intravitreal Era (Gore DM et al., Arch Ophthalmol/Vol 130 No.6, June 2012)
- European Medicines Agency: <http://www.ema.europa.eu/>
- Evaluation of Patients Treated with Natalizumab for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (Yousry et al, N Engl J Med 2006;354:924-33)