

Institut für Medizinische Virologie
Komm. Direktor: Prof. Dr. med. V. Kempf

Prof. Dr. Holger F. Rabenau

Tel +49 (0)69-6301-5312

Fax +49 (0)69-6301-83061

Rabenau@em.uni-frankfurt.de

Zika-Virus: Hintergründe, Klinik und Diagnostik

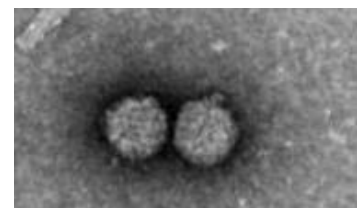
(Stand: 01.08.2016)

Hintergründe

Das Zika-Virus gehört wie das Gelbfieber-, Dengue-, Enzephalitis- und das im südlichen Deutschland endemische Frühsommer-Meningo-Enzephalitis (FSME)-Virus zur Familie Flaviviridae. Es gibt zwei Linien des Zika-Virus – die afrikanische und die asiatische Linie.

Das Zika-Virus wird in der Regel durch tagaktive Stechmücken der Gattung Aedes übertragen (Aedes aegypti – Gelbfiebermücke; ggf. auch durch Aedes albopictus - Asiatische Tigermücke, die bereits in südlichen Ländern Europas und auch vereinzelt im Süden Deutschlands nachgewiesen wurde).

West-Nil-, Japanische



Transmissionselektronen-
mikroskopische Aufnahme eines
Flavivirus (Ø ca. 50 nm)
Quelle: Prof. Rabenau, Inst. f. Med. Virologie

Der Erstdnachweis von Zika-Virus erfolgte bereits 1947 im Zika-Wald in Entebbe / Uganda bei Rhesusaffen. Bis 2007 wurde das Virus nur in Afrika und Südostasien beobachtet, wo es weit verbreitet ist, jedoch nur selten zu Erkrankungsfällen führte. 2007 kam es zu einer kleineren Zika-Virus-Epidemie auf den Yap-Inseln (Mikronesien) und zwischen September 2013 bis März 2014 zu einem größeren Ausbruch in Französisch-Polynesien (u.a. Tahiti). Bei letzterem gab es mehr als 8.700 Verdachtsfälle von Zika-Virus-bedingten Erkrankungen, jedoch wurden insgesamt ca. 32.000 (11,5 % der Bevölkerung) Personen wegen ähnlicher Symptome ärztlich behandelt, was den Schluss nahe legt, dass die Durchseuchung deutlich höher lag. Seit April 2015 werden Zika-Virus-Infektionen auch aus Brasilien gemeldet, darüber hinaus ist insbesondere Kolumbien betroffen (dort wurden seit Oktober 2015 über 100.000 Zika-Virus-Infektionen gemeldet). Die Übertragung von Zika-Virus wurde seit 2015 insgesamt in 65 Ländern bzw. Regionen (seit 2007 in 68 Ländern) weltweit registriert (tropisches Afrika, Asien, Inseln des Pazifischen Ozeans – vor allem jedoch in Mittel- und Südamerikas). In den USA wurden mittlerweile mehr als 1.800 Reiseassoziierte Zika-Fälle gemeldet, sowie über ein Dutzend Fälle von im Land erworbenen Zika-Virus-Infektionen (Miami, Florida; Stand 2.8.2016). Alle in Mittel- und Südamerika isolierten Zika-Viren sind der asiatischen Linie zuzuordnen, die eng mit den 2014 in Französisch-Polynesien isolierten Zika-Viren verwandt sind. Zunächst wurde spekuliert, dass Besucher der Fußball-WM 2014 in Brasilien das Virus in die Region eingebracht hätten. Durch phylogenetische Analysen konnte dies jedoch

Aus Wissen wird Gesundheit

ausgeschlossen und stattdessen nachgewiesen werden, dass das Virus schon seit 2012/2013 in der Region präsent ist.

Es wird geschätzt, dass sich alleine in Brasilien mehr als 1,5 Mill. Menschen mit dem Zika-Virus infiziert haben. Die WHO rechnet damit, dass sich die Zahl der Infizierten für gesamt Süd- und Mittelamerika in den kommenden Monaten auf 3 - 4 Mill. Menschen erhöhen wird - daher hat sie am 1. Februar 2016 den „weltweiten Gesundheitsnotstand“ ausgerufen.



In das Bewusstsein der breiten Öffentlichkeit traten Zika-Virus-Infektionen insbesondere, weil in Brasilien zwischen Herbst 2015 und Ende Juli 2016 über 8.700 Verdachtsfälle von Schädelfehlbildungen (Mikrozephalie) bei Neugeborenen gemeldet wurden („Normal-Häufigkeit“: 200 Fälle / Jahr). Davon ließen

sich bislang jedoch nur knapp 1.750 als „echte Fälle von Mikrozephalie“ bestätigen und davon nur 272 labordiagnostisch mit einer Zika-Virus-Infektion assoziieren. Bei den ursprünglich gemeldeten Fallzahlen handelt es sich also um eine deutliche Überschätzung, die eventuell der erhöhten Aufmerksamkeit und ggf. der Überinterpretation von Ultraschallmessung des kindlichen Kopfumfangs im Mutterleib geschuldet ist. Besonders betroffen ist der Nordosten Brasiliens, wo ca. 1% aller Neugeborenen betroffen ist.

Klinik

Die Inkubationszeit der Zika-Virus-Infektion beträgt ca. 3-12 (meist 3-7) Tage. Wie bereits erwähnt wird das Virus über Stekmücken übertragen, zusätzlich wurden vereinzelt Transmissionen durch Intimkontakt, sowie intrauterin, intrapartum (bei bestehender Virämie der Mutter) und durch Bluttransfusionen beschrieben. Eine Übertragbarkeit über Muttermilch wird nicht ausgeschlossen (ECDC, 2015).

Klinische Symptome treten nur bei ca. 20 % der Infizierten auf. Meist kommt es zu einem milden (oder asymptomatischen) Verlauf mit leichtem Fieber. Klinisch Betroffene leiden meist an folgenden Symptomen:

- leichtes Fieber („subfebrile“ Temperaturen um die 38°C)
- knotig-fleckiger Hautausschlag (makulopapulöses Exanthem)
- Gelenkschmerzen (Arthralgie)
- gerötete Augen (Konjunktivitis)
- Kopf- und Muskelschmerzen
- (selten) Schwindel
- Magenschmerzen
- Übelkeit (mit Erbrechen), Durchfall.

Die Symptome verschwinden in der Regel nach 4-7 Tagen und es bleibt eine (vermutlich lebenslange) Immunität bestehen. Hospitalisierungen sind nur gelegentlich erforderlich und Todesfälle ungewöhnlich.

Als *seltene Komplikationen* sind beschrieben:

- neurologische Symptome (Enzephalitis, Meningoenzephalitis, Parästhesie, Fazialisparese, Myelitis),
- Autoimmunreaktionen,
- Guillain–Barré Syndrom (GBS),
- thrombozytopenische Purpura und
- Schädel-Hirn-Fehlbildungen bei Föten (Mikrozephalie).

Es wurden deutlich erhöhte GBS-Fallzahlen aus 15 sowie Zika-Virus-assoziierte Fälle von Mikrozephalie aus 14 der betroffenen Länder Mittel- und Südamerikas gemeldet (WHO: Stand 3.8.2016).

Zwischenzeitlich konnte der kausale Zusammenhang einer Zika-Virus-Infektion und dem Auftreten von Mikrozephalie-Fällen eindeutig belegt werden (<http://www.cdc.gov/>). Unklar ist jedoch weiterhin, warum die Mikrozephalie-Fallzahl in einigen Regionen deutlich höher ist als in anderen und ob ggf. andere (Ko)Faktoren (z.B. Medikamenten-Nebenwirkungen, die immunologische Situation der Mütter oder die „Interaktionen“ bzw. Koinfektionen mit anderen Viren bzw. vorangegangene Dengue-Virus-Infektionen) einen wesentlichen Einfluss haben. Auch die Frage, warum der Zusammenhang zwischen Zika-Virus-Infektionen und Mikrozephalie erst jetzt festgestellt wurde, obwohl das Virus schon seit Jahrzehnten bekannt ist, konnte bislang noch nicht befriedigend beantwortet werden. Möglicherweise ist in den Regionen, in denen das Virus schon lange zirkuliert, die Durchseuchung im Kindesalter schon so hoch, dass Schwangere zum überwiegenden Teil immun sind und ein kausaler Zusammenhang zwischen der Infektion und den Schädelmissbildungen bei Neugeborenen, bei den wenigen Einzelfällen daher nicht erkannt wurde. Bei einer nicht-immunen Population (z.B. in Ländern Mittel- und Südamerikas) ist, bei gleichzeitig schneller Virusausbreitung, ein solcher Zusammenhang leichter herzustellen.

Die Wahrscheinlichkeit, dass es – als Folge einer Zika-Virus-Infektion in der Schwangerschaft (vor allem im ersten Trimenon) zu einer Mikrozephalie kommt – wird nach verschiedenen Studien mit 1 – 13% angegeben.

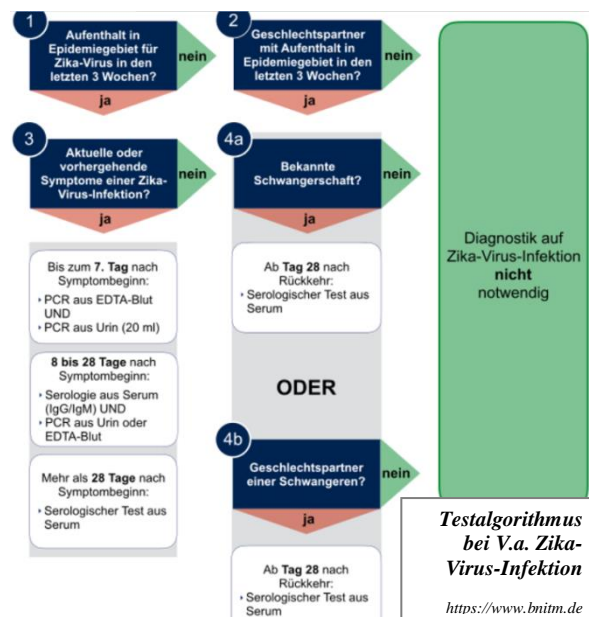
Eine spezifische Therapie zur Behandlung von Zika-Virus-Erkrankungen steht aktuell nicht zur Verfügung, die Behandlung erfolgt im Wesentlichen symptomatisch.

Diagnostik

Bei symptomatischen Reiserückkehrern, die sich in den letzten 3 Wochen in den betroffenen Regionen aufgehalten hatten, ist daran zu denken, dass in diesen Gebieten auch Infektionen mit Dengue- und Chikungunya-Virus vorkommen, die beide ähnliche Symptome verursachen können.

Zur labordiagnostischen Abklärung einer Zika-Virus-Infektion bietet sich folgendes Vorgehen an (Angaben ab dem Zeitpunkt des Beginns der Symptome):

- bis zum 7. Tag: Nachweis von Zika-Virus-RNA im Blut (PCR aus EDTA-Blut) und zusätzlich im Urin.
- vom 8. – 27. Tag: Nachweis von IgM- und IgG-Antikörpern (Cave: Kreuzreaktionen mit Antikörpern gegen anderen Flaviviren möglich) und zusätzlich PCR aus Urin.
- vom 28. Tag: Nachweis von IgM- und IgG-Antikörpern.



Am Institut für Medizinische Virologie des Universitätsklinikums Frankfurt wurde eine entsprechende Diagnostik zum PCR-Nachweis von Zika-Virus spezifischer RNA und IgG-/IgM-Antikörpern etabliert.

Seit Mai 2016 gilt eine gesetzliche Meldepflicht für Zika-Virus-Infektionen. In der Gefährdungsbeurteilung wird das Zika-Virus der Biologischen Sicherheitsstufe (BSL) 2 zugeordnet (wie z.B. auch das Herpes simplex Virus).

Zika-Virus in Deutschland?

Seit Oktober 2015 wurde bei über 80 Reiserückkehrern in Deutschland eine Zika-Virus-Infektion nachgewiesen. In einem Fall wurde eine sexuelle Transmission des Zika-Virus beobachtet. Die endemische Ausbreitung von Zika-Virus in Deutschland ist hingegen höchst unwahrscheinlich, da die Gelbfiebermücke in Deutschland nicht vorkommt und die Asiatische Tigermücke nur sehr punktuell in Süddeutschland nachgewiesen wurde.

Reisen in die betroffenen Gebiete?

Auf Grund der aktuellen Situation rät sowohl das Auswärtige Amt, als auch die Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin (DTG) und die US-Gesundheitsbehörde (CDC) Schwangeren, generell von vermeidbaren Reisen in Zika-Virus-Ausbruchsgebiete abzusehen. Es gibt allerdings keinerlei Hinweise, dass eine Zika-Virus-Infektion, die vor Beginn der Schwangerschaft durchgemacht wurde, ein Risiko für eine spätere Schwangerschaft bedeutet.

Da (noch) kein Impfstoff gegen Zika-Viren zur Verfügung steht, wird allen Reisenden in entsprechende Risikogebiete empfohlen, sich vorher reisemedizinisch beraten zu lassen. Dies gilt insbesondere für Reisende mit Erkrankungen des Immunsystems oder schweren chronischen Erkrankungen. Vor Ort gilt dem Schutz vor Mückenstichen oberste Priorität (z.B. durch Insektenschutzmittel, lange Kleidung, Aufenthalt in mittels Klimaanlage und Fliegengitter mückengesicherten Räumen, ggf. Moskitonetz).

Weitere Informationen und eine aktuelle Liste der betroffenen Länder finden Sie u.a. unter:

<http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/Z/Zikaviren/Zikaviren.html>

http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/zika_virus_infection/Pages/index.aspx

<http://www.who.int/csr/disease/zika/en/>

<https://www.bnitm.de/aktuelles/mitteilungen/954-empfehlungen-zur-diagnostik-der-zika-virus-infektion/>