

Update Zika-Virus

Journal Club 01.02.2016

Christian Theilacker

Klinik für Infektiologie und Spitalhygiene

↔ BASEL MESSE ↔
BIG OPENING
1000 PIZZAS
30.01.16



Zika Virus 'Spreading Explosively' in Americas, W.H.O. Says

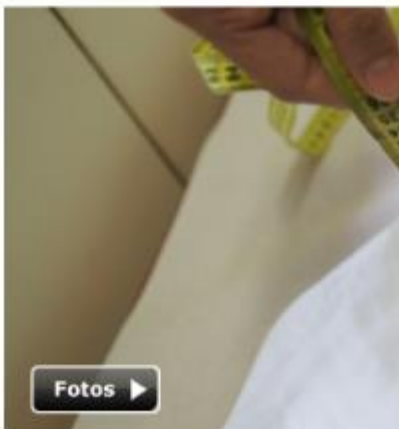
By SABRINA TAVERNISE JAN. 25, 2016



Public health workers participated in a day of fumigation to stop spread of the Aedes aegypti mosquito in Caracas, Venezuela, on Thursday. Miguel Cuillerez/European Pressphoto Agency

Ihre Story, Ihre Informationen,
 WHO
Zika Virus
SPIEGEL ONLINE
 Politik | Wirtschaft | Panorama | Sport | Kultur | Ne
 Nachrichten > Gesundheit > Diagnose & Therapie > Zika-V

Rätselhaftes Virus: WHO



Fotos ▶

Mit Soldaten gegen Mücken

e des Zika-

chtigung der
 führen. Bereits 19 Länder der
 rme ein.



1 Kommentar



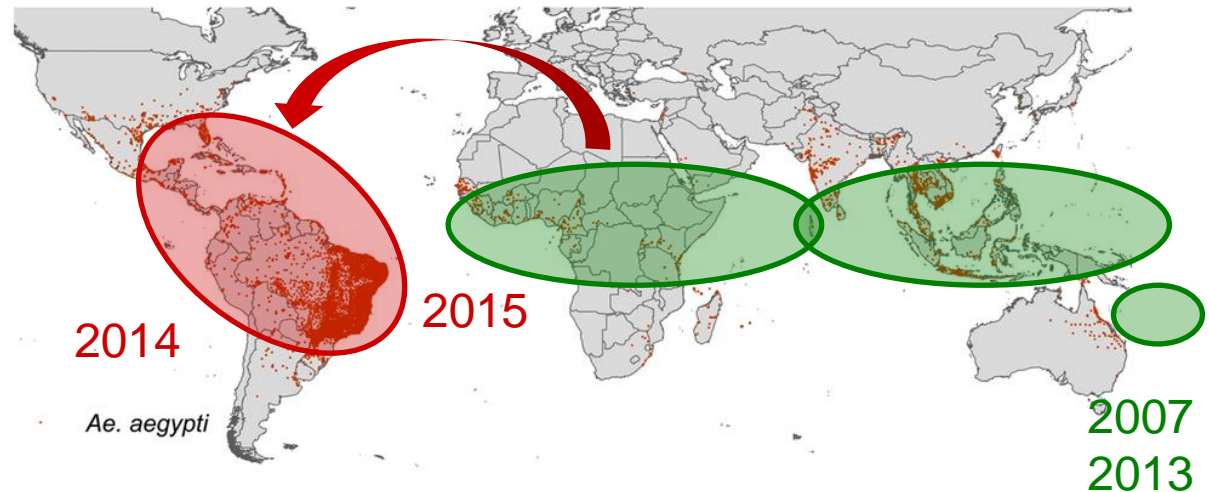
Entwicklung der Epidemie

| | |
|--------------|--|
| 2013/2014 | Ausbruch franz. Polynesien mit 32'000 Erkrankten |
| Mai 2015 | Autochtone Transmission Bahia und Rio Grande (Brasilien) |
| Oktober 2015 | Deutlicher Anstieg von Mikrozephalie in dem brasilianischen Geburtenregister in mehreren Bundesstaaten |
| 11.11.2015 | Brasilianisches Gesundheitsministerium ruft Gesundheitsnotstand aus. |
| 22.10.2015 | Im Rahmen einer Surveillance 3530 Fälle von Mikrozephalie in Brasilien berichtet* (=20-facher Anstieg) |
| 24.11.15 | In franz. Polynesien Anstieg der ZNS-Malformationen bei Neugeborenen um das 17-fache |
| 16.12.2016 | Reisewarnung der EU-Kommision |
| 15.01.2016 | Reisewarnung CDC für Schwangere (alle Trimester) und Frauen, die Schwanger werden wollen |
| 19.01.2016 | Zika-Übertragungen in 27 Ländern gemeldet |

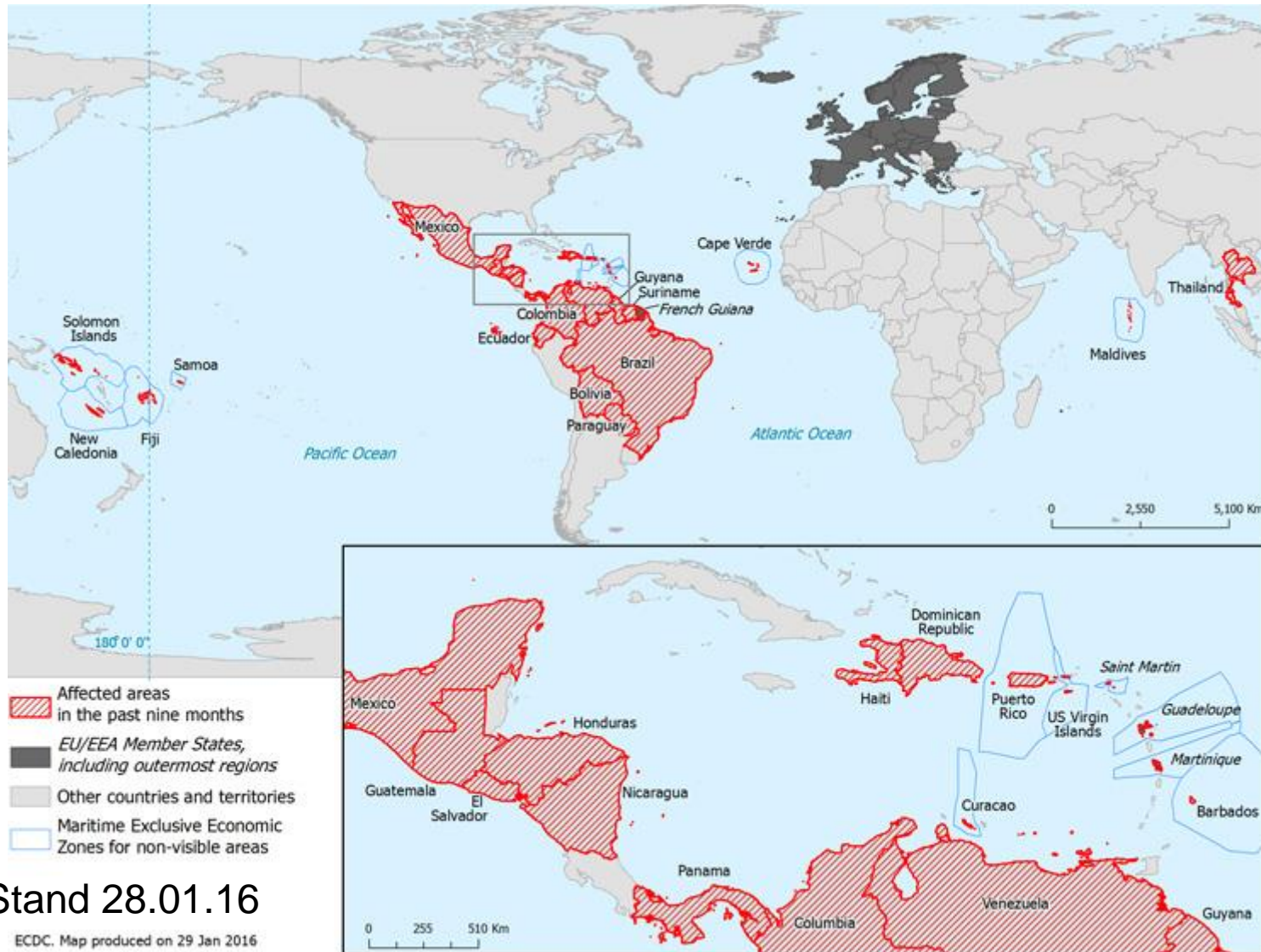
* Falldefinition: Schwangere mit akutem Exanthem, Kopfumfang < 2 SD des Mittels für Gestationsalter, Ultraschall mit Hinweisen auf ZNS-Infektion, Spontanabort bei Frauen mit Exanthem während SS, Todgeburt bei Frauen mit Exanthem während SS, Neugeborene mit Kopfumfang < 32 cm bzw < 3. Perzentile

Epidemiologie

- Vektor *Aedes aegypti*, jedoch stellt auch *Aedes albopictus* einen kompetenten Vektor dar.
- Bisher KEINEN autochtone Übertragungen in Europa
- Diagnose von Zika-Virus-Infektion bei 3 Reiserückkehrern in der EU (Deutschland, Niederlande, Finnland, Reiseländer Haiti, Surinam, Malediven)



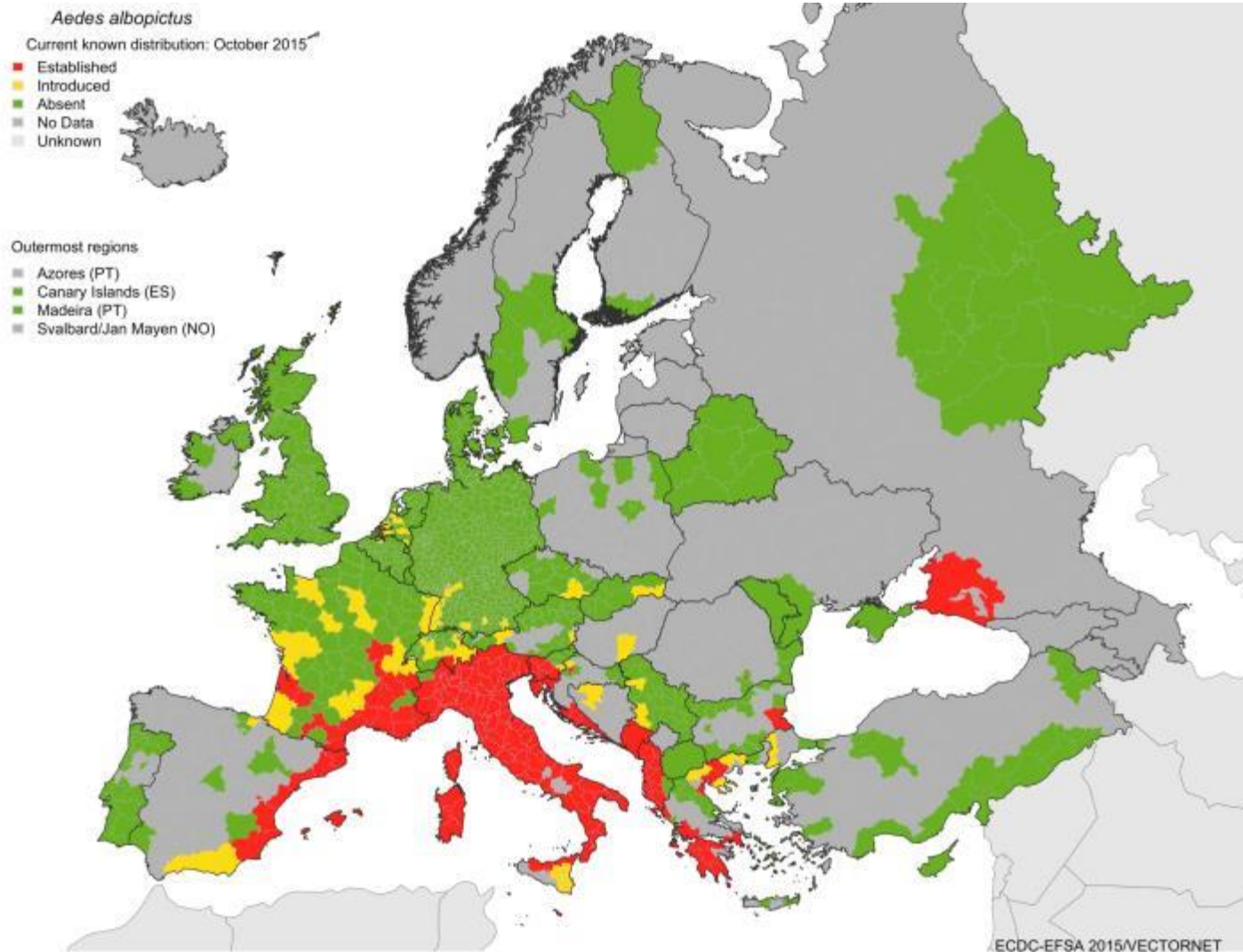
Länder mit autochtoner Zika-Virus-Übertragung in den letzten 9 Monaten



Reisewarnung ECDC

- El Salvador, Venezuela, Colombia, Brazil, Suriname, French Guiana, Honduras, Mexico, Panama and Martinique are currently experiencing an **increasing or widespread transmission**
- Bolivia, Guyana, Ecuador, Guadeloupe, Guatemala, Paraguay, Puerto Rico, Barbados, Saint Martin and Haiti **have only reported sporadic transmission** following recent introduction.

Ausbreitung *Aedes albopictus* Europa



Zika-Virus-Genetik

- Es existieren zwei Stämme (Afrika und Asien)
- Der aktuelle Ausbruch ist auf den asiatischen Stamm zurückzuführen
- Die vorläufige Auswertung von 17 sequenzierten Stämmen ergibt Hinweise auf eine höhere virale Fitness des Non-Structural Protein 1 (NS-1)

Mikroencephalopathie und Zika-Virus – bisherige Evidenz

- Bisher **vor allem epidemiologischer Link** (Ausbreitung Zika-Virus in gleichen Gegenden wie Anstieg neonatale ZNS-Fehlbildungen)
- Erhöhte Rate an neonatalen ZNS-Fehlbildungen wurde bisher **nur** aus Brasilien und franz. Polynesien berichtet (möglicherweise da Virus sich dort zuerst ausbreitete)
- In insgesamt **14 Fällen einer Beweis fötalen Zika-Virusinfektion** (PCR) bei ZNS-Fehlbildungen in Amnionflüssigkeit bzw. bei Autopsie in Brasilien und 1 Fall USA (importiert)

GBS und Zika-Virusinfektion

- Anstieg der GBS Fälle in Brasilien, Venezuela, El Salvador, Martinique
- Die Rate an GBS in diesen Ländern ist in den vergangenen Monaten 2 – 6-fach angestiegen
- In diesen Ländern teilweise Ausschöpfung Kapazität an Beatmungsbetten
- In vielen Fällen erkrankten Betroffene mit Fieber und Exanthem vor Auftreten der neurologischen Beschwerden

Zika-Virus und Blutprodukte und Körpersekrete

- In Französisch Polynesien 3% der Blutspender mittels PCR positiv für Zika-Virus
- 1 möglicher Fall von Transfusions-bedingter Übertragung in Brasilien
- Zika-Virus wurde bis 14 Tage nach Erkrankung in Samenflüssigkeit nachgewiesen
- Fälle einer sexuell übertragenen Infektion sind dokumentiert
- Zika-Virus RNA in Brustmilch nachgewiesen, bisher keine Übertragungen über Stillen
- Weiterhin nachweisbar im Urin

Falldefinition

ECDC

- **Fever and/or maculo-papular rash not attributable to dengue or chikungunya infection** among travellers returning from areas currently experiencing a Zika virus outbreak should be indications for further investigation of Zika virus infection.

CDC

- Pregnant women with a **history of travel to an area with Zika virus transmission** and who **report two or more symptoms consistent with Zika virus disease** (acute onset of fever, maculopapular rash, arthralgia, or conjunctivitis) **during or within 2 weeks of travel.**

Klinisches Bild



Fieber (37.8 – 38.5°C)

Makulo-papulöses Exanthem

Arthralgie (kleine Hand- und Fussgelenke)

Konjunktivitis

ggf. zusätzlich: Myalgien, Kopfschmerz

- **insgesamt milde Erkrankung**
- **80% asymptomatisch**
- Letalität „niedrig“
- **DDs: vor allen Dingen andere Flaviviren, u.v.m.***

*Leptospirosis, malaria, rickettsia, group A streptococcus, rubella, measles, and parvovirus, enterovirus, adenovirus, **Dengue** and alphavirus infections (**Chikungunya, Mayaro, Ross River, Barmah Forest, O'nyong-nyong, and Sindbis viruses**).

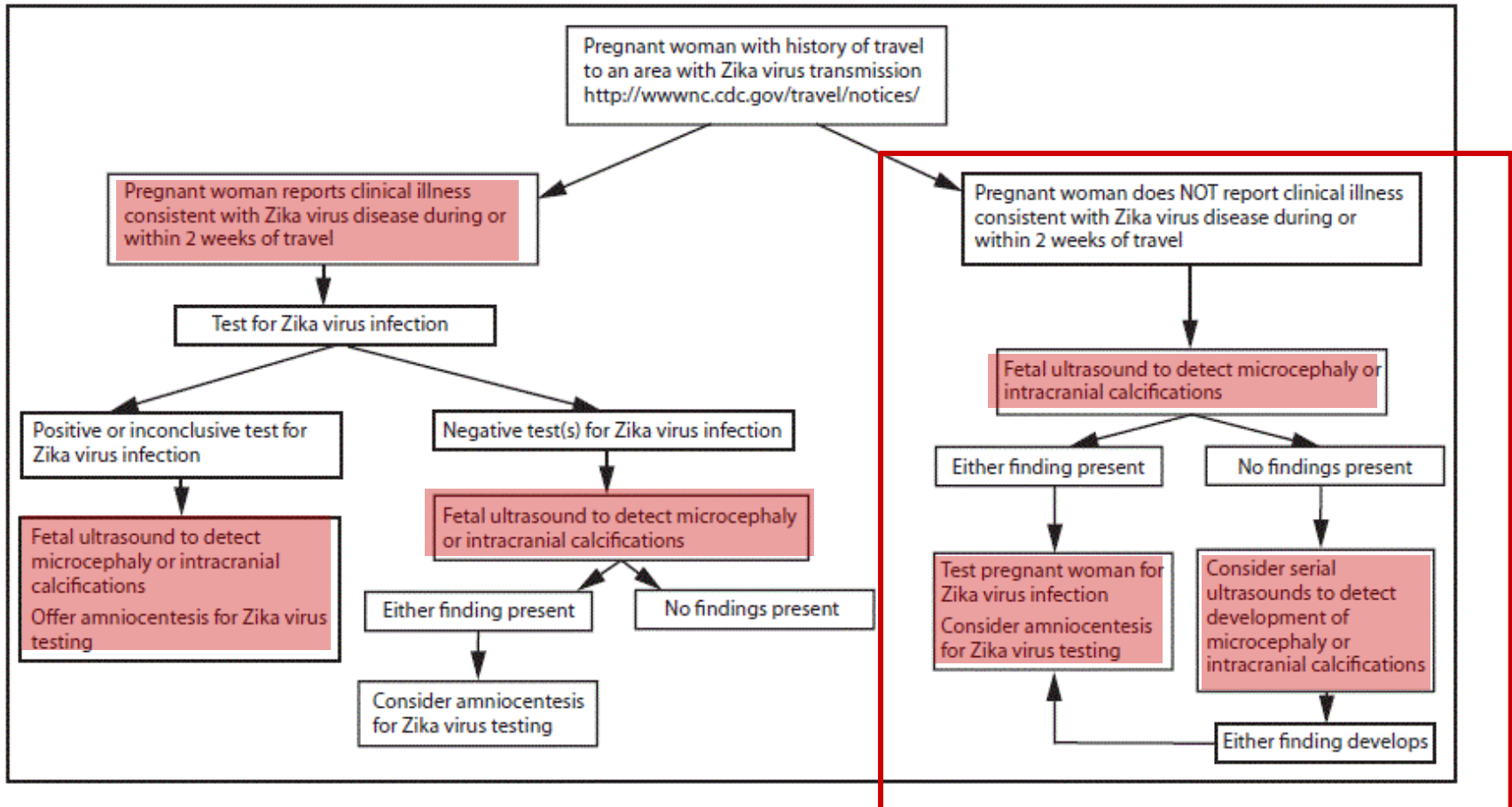
Behandlung und Prävention

- Symptomatische Behandlung, antivirale Behandlung nicht etabliert
- Keine NSIADs solange Dengue nicht ausgeschlossen ist
- Kein Impfstoff verfügbar
- Prävention basiert auf Mückenbissprävention sowie Vektorbekämpfung

Zika-assoziierte Komplikationen in der Schwangerschaft und Fehlbildungen

- **Mikrozephalus** (< 3. Perzentile)
- **Zerebrale Verkalkungen** (periventrikulär)
- Zerebelläre Hypoplasie
- Agenesie Corpus
- Dilatation 3. Ventrikel
- Strukturelle ZNS Entwicklungsstörungen
- Makula-Atrophie
- Spontanabort

Diagnostik bei Schwangeren – Empfehlungen CDC



Diagnostik bei Neugeborenen – CDC

- Diagnostics includes **RT-PCR** for viral RNA, **IgM ELISA** and **plaque reduction neutralization test (PRNT)**
- Because it is currently not known which type of testing most reliably establishes the diagnosis of congenital infection, **CDC recommends both molecular and serologic testing**
- An infant is considered congenitally infected if **Zika virus RNA or viral antigen is identified** in any of the infant samples or **IgM antibodies with confirmatory neutralizing antibody titers that are ≥ 4 -fold higher than dengue virus neutralizing antibody titers** in the infant serum or CSF.

Diagnostik bei Neugeborenen - CDC

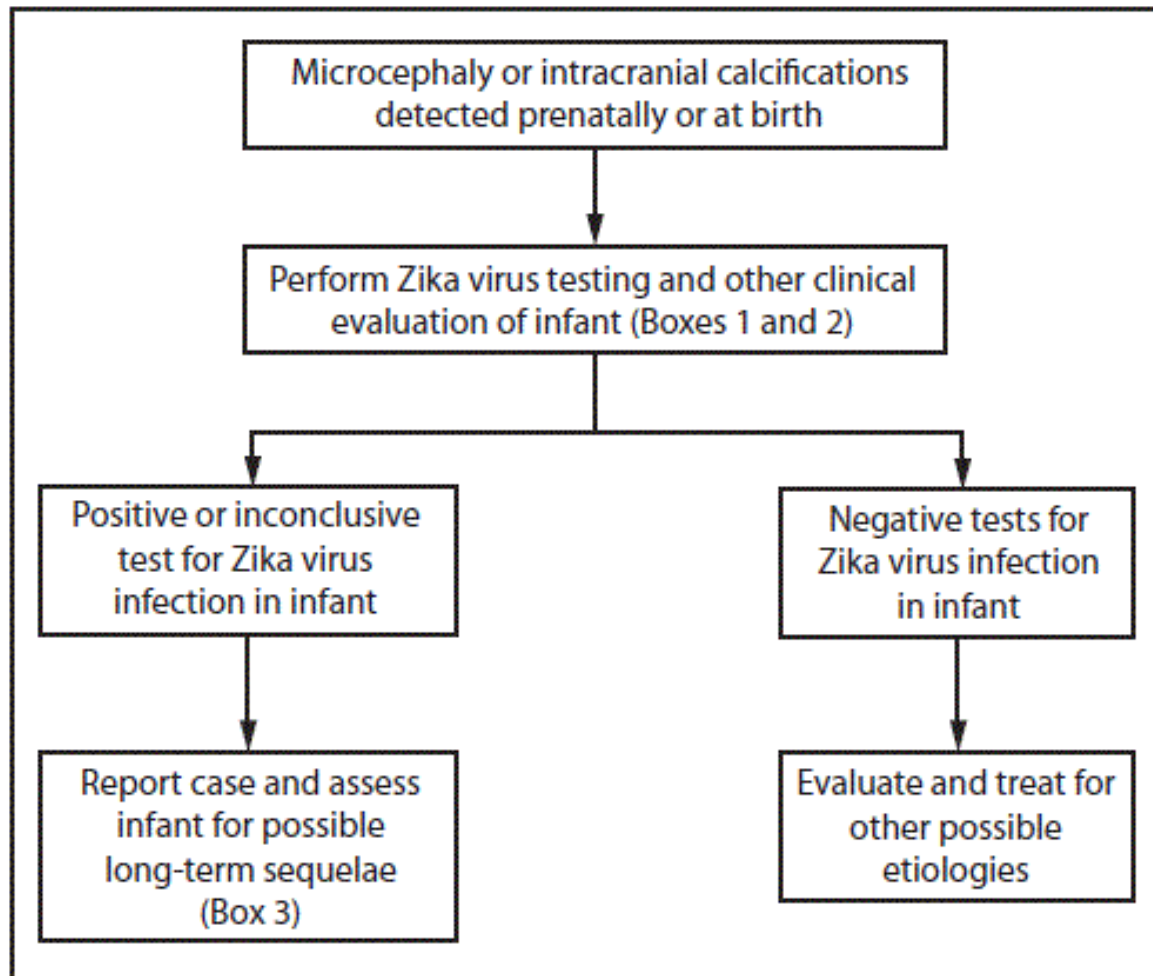
Indications for testing include

- **1) infants with microcephaly or intracranial calcifications born to women who traveled to or resided in an area with Zika virus transmission while pregnant, or**
- **2) infants born to mothers with positive or inconclusive test results for Zika virus infection.**

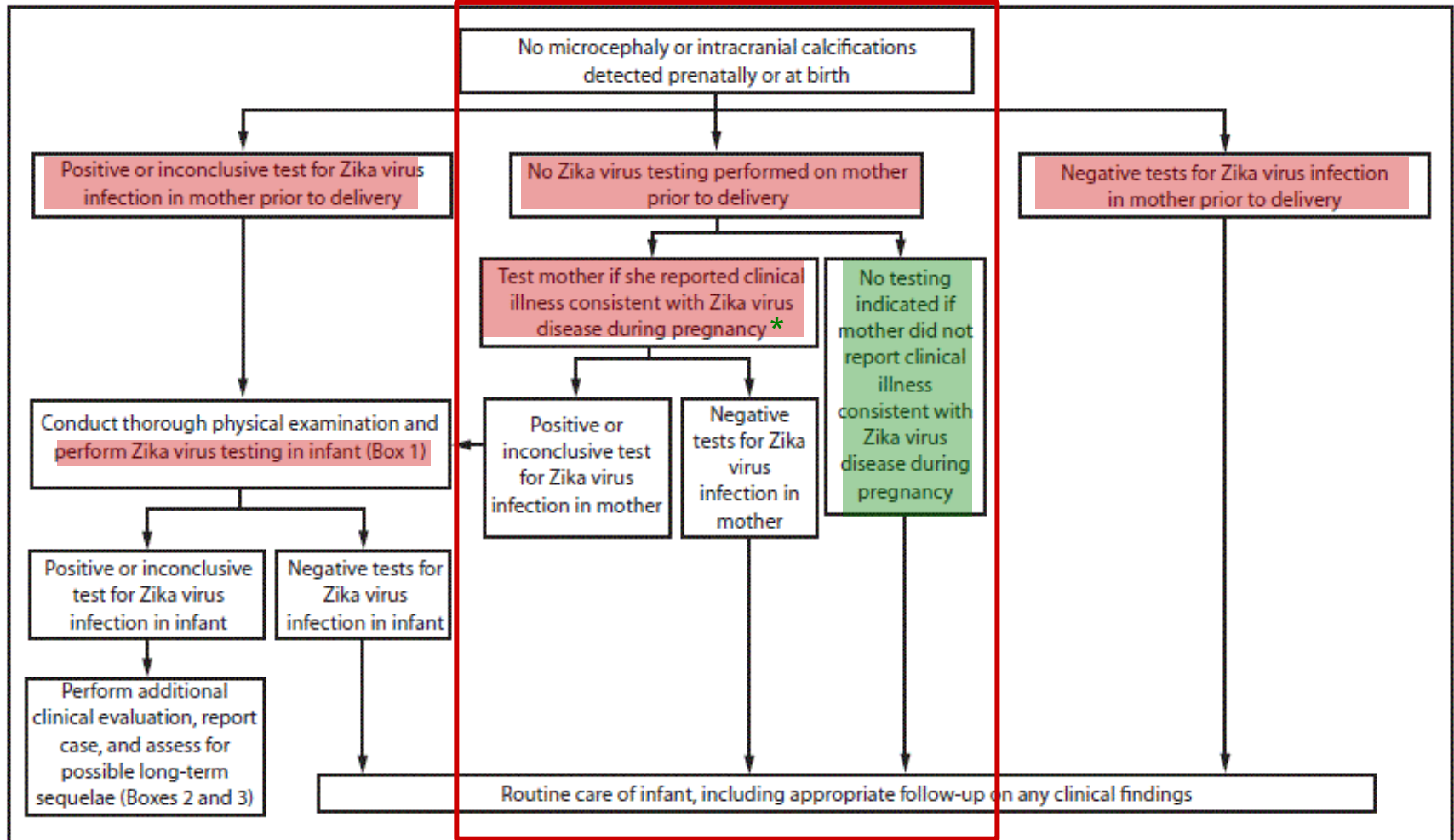
Virologische Diagnostik

- **Umbilical cord blood for Zika virus RNA, IgM and neutralizing antibodies, and dengue virus IgM and neutralizing antibodies.**
- **If CSF is obtained for other studies, test for Zika virus (as above)**
- **Consider histopathologic evaluation of the placenta and**
* **umbilical cord (immunohistochemical staining and RT-PCR)**
- **Test mother for Zika virus IgM and neutralizing antibodies, and dengue virus IgM and neutralizing antibodies.**

Evaluation and testing of infants **with** microcephaly or intracranial calcifications whose mothers were exposed during pregnancy



Evaluation and testing of infants **without** microcephaly or intracranial calcifications whose mothers were exposed during pregnancy



* klinischer Erkrankung < 14 Tage nach letzter Exposition

Weitere Empfehlungen ECDC

- Ausschluss von Blutspendern mit kürzlichen Reisen in betroffene Regionen analog Dengue-Virus
- Ausschluss von Samenspendern mit Reisen in betroffene Regionen innerhalb der zurückliegenden 28 Tagen

Reiseempfehlungen ECDC

- Schutz vor Mückenbissen bei Reisen in o.g. Gebiete, insbesondere Schwangere oder Frauen, die Schwanger werden wollen
 - Repellentien mit 24 h Schutz
 - Lange Ärmel, lange Hosen
 - Moskitonetze, Mückengitter, Klimaanlage
- Immunkompromittierte Patienten und chronisch Kranke sollte vor Reiseantritt eine reisemedizinische Beratung machen
- Schwangere und Frauen die schwanger werden möchten sollten Reisen in die o.g. Gebiete verschieben
- Personen, mit Symptomen bis 3 Wochen nach Aufenthalt in o.g. Gebieten → Vorstellung Arzt bzw. Gynäkologe

Reiseempfehlung BAG

- ... Reisende, die sich in tropische Länder begeben, sollten einen Arzt aufsuchen, um sich über alle gesundheitlichen Risiken zu informieren.... **Diese Empfehlung gilt insbesondere für schwangere Frauen, für Personen mit einem geschwächten Immunsystem oder mit anderen chronischen Krankheiten sowie für Reisende mit Kleinkindern.**
- Reisende, die sich in tropische Länder begeben, ... sollten sich über die aktuelle epidemiologische Lage in der Region informieren, die sie besuchen möchten. Zudem sollten sie sich ... vor Mückenstichen schützen. ...
- Auf der Website www.safetravel.ch können Empfehlungen von Schweizer Tropenmedizinerinnen abgerufen werden.

Offene Fragen – „Areas of uncertainty“

- Attack rate, Manifestationsrate?
- Standardisierte Definition Mikrozephalie?
- Brasilianisches Surveillance-Definition sehr weit gefasst
→ Risiko der Fehlklassifikation
- Bisher keine Daten zum Risiko der Kindesfehlbildung in Abhängigkeit vom Infektionszeitpunkt in der SS
- Keine Daten zur Manifestationsrate von Kindesfehlbildung bei Zika-Infektion der Mutter
- Diagnostik: keine kommerziell verfügbaren / validierten Verfahren, Kreuzreaktivität Serologie
- Alle Empfehlungen CDC bzw. ECDC mit wenig Evidenz

Zusammenfassung

- In den letzten Monaten deutliche erhöhte Rate an Mikrozephalie in Nord-Ost-Brasilien
- Bisher vor allem epidemiologischen Link
- Prävention analog zu anderen tropischen Flaviviren (Dengue, Chikungunya)
- Klinischer Verdacht bei Fieber +/- makulopapulöses Exanthem < 14 Tage nach Rückkehr aus Endemiegebiet und negative Diagnostik für Dengue/Chikungunya
- DD bei ZNS-Malformationen, Mikrozephalie, zerebralen Verkalkungen und GBS bei entsprechender Exposition