

Was der Hausarzt wissen sollte

Update Zikavirus

Anna Sophie Bahlmann^{a*}, M.Sc.; PD Dr. med. Christian Theilacker^{b*}; Prof. Dr. med. Hans H. Hirsch^{a,b}, M.Sc.

^a Abteilung Infektionsdiagnostik, Departement Biomedizin, Universität Basel; ^b Klinik für Infektiologie und Spitalhygiene, Universitätsspital Basel

* Diese Autoren haben zu gleichen Teilen zum Manuskript beigetragen.

Das durch Mücken der Gattung *Aedes* übertragene Zikavirus breitet sich explosionsartig in Lateinamerika aus. In den betroffenen Regionen ist ein Anstieg von neurologischen Komplikationen sowie fötalen Missbildungen gemeldet worden. Spezifische Therapien und Impfstoffe sind noch keine verfügbar. Die derzeit wirksamste Prävention ist der konsequente Mückenschutz in Endemiegebieten.

Entdeckung, Epidemiologie und Virusbiologie

Das von Mücken übertragene Virus wurde erstmals 1947 aus einem Rhesusaffen im Zika-Wald (Uganda) isoliert [1]. 1952 wurden menschliche Infektionen nachgewiesen und die pathogenen Eigenschaften inklusive Neurotropismus beschrieben [2].

Bis 2012 waren lediglich sporadische Infektionen mit dem Zikavirus in Afrika und Südostasien bekannt, verursacht durch zwei Virusstämme – die asiatische und die afrikanische Linie [3, 4]. 2013 verursachte die asiatische Linie den ersten grossen Zikavirusausbruch in Französisch-Polynesien, bei dem 10% der Bevölkerung betroffen waren [5]. Seit 2015 ist die Ausbreitung des Zikavirus auf dem amerikanischen Kontinent, in der Karibik, in Südostasien und auf den pazifischen Inseln bekannt [6], die aktuell mindestens 60 Länder beziehungsweise Territorien betrifft [7]. Am 1. Februar 2016 hat die *World Health Organization (WHO)* an einer Krisensitzung den globalen Gesundheitsnotstand ausgerufen [8].

Informationen zum Stand der Ausbreitung der Epidemie sind unter anderem auf den Websites der WHO, der *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* und des *European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)* verfügbar [9].

Aktuelle molekulargenetische Untersuchungen der zirkulierenden Zikavirusgenome in Südamerika zeigen eine sehr enge Verwandtschaft mit den Stämmen aus Französisch-Polynesien, die sich wiederum von einem asiatischen Stamm aus Malaysia herleiten [10]. Die Analysen erlauben das Aufstellen einer molekularen Zeitachse («molecular clock»), die nahelegt, dass dieses Zikavirus bereits während des Confederations Cup 2013 und nicht erst während der Fussball-Weltmeisterschaft 2014 in Brasilien eingeschleppt wurde [10, 11].



Das Zikavirus ist ein behülltes Flavivirus mit einzelsträngigem (+)RNA-Genom, das *in vitro* für das Etablieren eines viralen Vermehrungszyklus ausreichend, also «infektiös» ist. Eng verwandte Flaviviren sind das Gelbfieber-, Dengue-, West-Nil-, Zecken- und Japanische Enzephalitis-Virus. Die Endemiegebiete dieser Erreger spiegeln die geographische Verbreitung ihrer jeweiligen blutsaugenden Vektoren wider [12].

Zikavirus wird wie das Dengue- und Chikungunyavirus durch *Aedes aegypti* (Gelbfiebermücke) übertragen, die in Süd- und Mittelamerika, Afrika und Südostasien heimisch ist [3, 6, 13, 14]. Man geht davon aus, dass auch eine Übertragung durch *Aedes albopictus* (Asiatische Tigermücke) möglich ist, obwohl letztere möglicherweise eine etwas niedrigere Transmissionsrate als *A. aegypti* hat [4, 15, 16]. Da *A. albopictus* vor einigen Jahren nach



Anna Sophie Bahlmann



Christian Theilacker

Europa – insbesondere Italien, Frankreich, Deutschland und die Schweiz – eingewandert ist, wäre in Abhängigkeit von der mittleren Temperatur über 25°C in den Sommermonaten eine Einschleppung durch infizierte Reiserückkehrer und autochthone Zikavirus-Übertragung in Europa denkbar [13, 17]. Neben der bekannten

Es gibt Hinweise, dass Zikavirus auch transplazentar, über Transfusionen oder Samenflüssigkeit übertragen werden kann.

vektoriellen Übertragung gibt es Hinweise, dass Zikavirus auch transplazentar, über Transfusionen oder Samenflüssigkeit übertragen werden kann [4, 15, 18–23].

Aktuelle Bedeutung

Bis zum Zeitpunkt der Einreichung dieses Artikels sind über 60 Länder beziehungsweise Territorien vom aktuellen Ausbruch betroffen (Abb. 1) [7]. Aus den betroffenen Regionen gibt es Meldungen über einen Anstieg

von Mikrozephalie bei Neugeborenen sowie Häufungen des Guillain-Barré-Syndroms [6, 15]. Aufgrund epidemiologischer Daten und virologischer Untersuchungen bei Affen geht man mittlerweile von einem kausalen Zusammenhang zwischen einer Zikavirusinfektion in der Schwangerschaft und Mikrozephalie aus [17]. Nach Angaben des Bundesamtes für Gesundheit (BAG) sind in der Schweiz bisher über 20 Zikavirusinfektionen diagnostiziert, aber eine Meldepflicht besteht erst seit März 2016 [11, 24].

Klinisches Bild

Infektionen mit Zikavirus verlaufen in bis zu 80% der Fälle asymptomatisch. Symptomatische Patienten leiden in der Regel an einer milden grippeähnlichen Erkrankung [3, 15, 23]. Die Inkubationszeit beträgt drei bis zwölf Tage [3]. Häufiges Symptom ist ein juckendes, makulopapulöses Exanthem, das im Gesicht beginnt und sich auf den ganzen Körper ausdehnt. Weitere Symptome sind: Arthralgie (68%), Konjunktivitis (58%), Lymphadenopathie (41%) sowie Kopfschmerz [25].

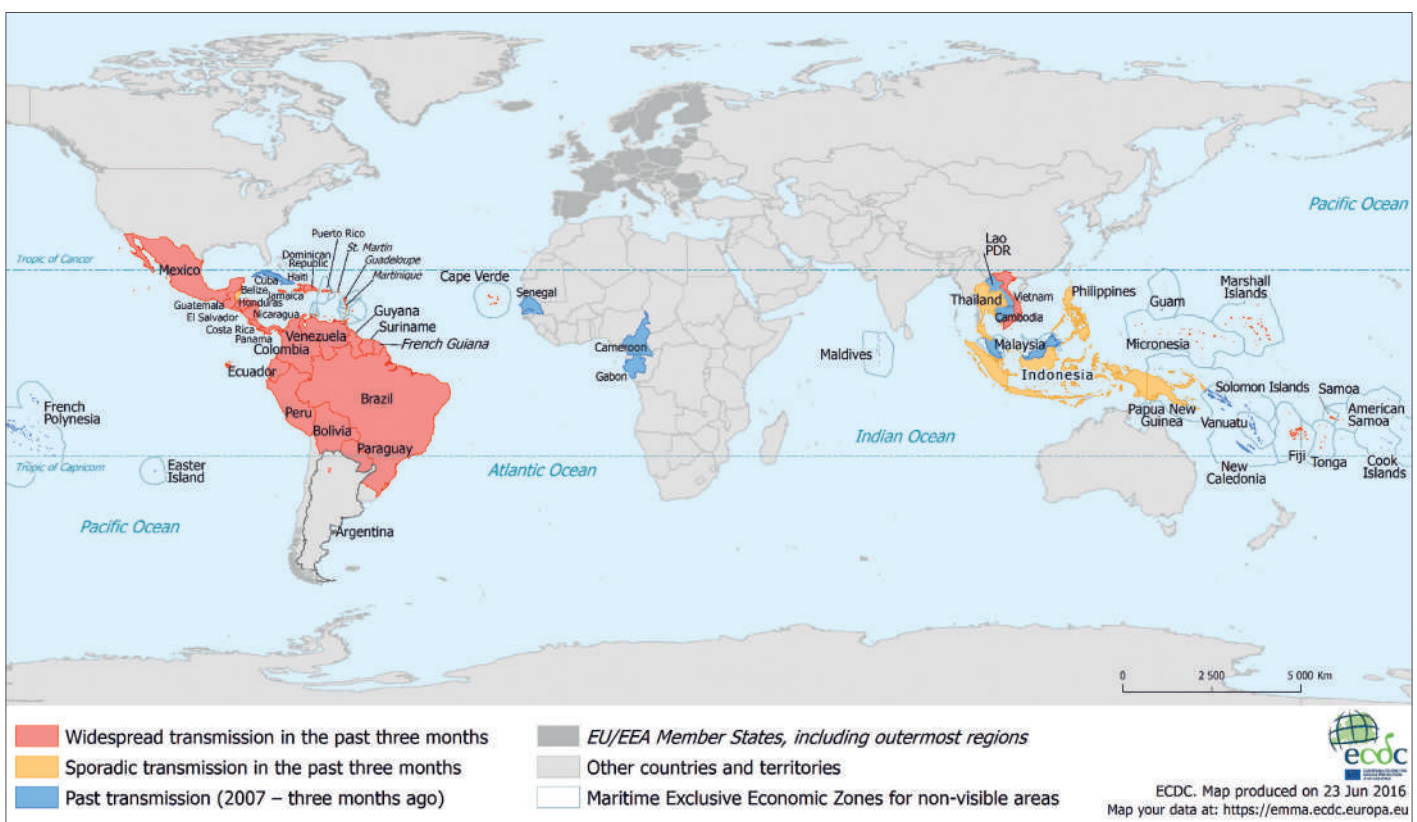


Abbildung 1: Übersicht über Regionen mit autochthoner Zikavirusübertragung in den vergangenen drei Monaten (Stand 23. Juni 2016).

In rot markierten Gebieten ist in den letzten drei Monaten eine aktive Transmission des Zikavirus gemeldet worden. Gelb markierte Gebiete haben in diesem Zeitraum eine sporadische Übertragung (<10 Fälle) registriert. Blau sind diejenigen Gebiete markiert, in denen seit 2007 eine Übertragung des Zikavirus registriert worden ist, jedoch nicht während der vergangenen drei Monate.

Quelle: European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/zika_virus_infection/zika-outbreak/Pages/Zika-countries-with-transmission.aspx. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung des ECDC.

Fieber findet sich bei weniger als einem Drittel der Fälle [25]. Normalerweise heilt die Krankheit nach zwei bis sieben Tagen spontan aus [6]. Todesfälle sind keine bekannt [24]. Klinik und Epidemiologie einer Zikavirusinfektion sind ohne Diagnostik nicht von Dengue- oder Chikungunyafieber zu unterscheiden [6, 26]. Auch die Endemiegebiete dieser drei Erreger überschneiden sich aufgrund ihrer Übertragung durch dieselbe Mücke [6]. Die Differentialdiagnose umfasst je nach Reisegebiet Mayaravirus, Malaria, Leptospirose, Rickettsiosen oder Röteln, die mit ähnlichem klinischem Bild verlaufen können.

Komplikationen der Infektion

Ein Zusammenhang von Zikavirusinfektion bei Schwangeren mit Spontanaborten und fötalen neurologischen Missbildungen ist Gegenstand aktueller Untersuchungen. In Polynesien sowie Brasilien und anderen Ländern Lateinamerikas wurde ein 20-facher jährlicher Anstieg von Mikrozephalie bei Neugeborenen beobachtet [27, 28]. In einer prospektiven Verlaufsuntersuchung von 72 schwangeren brasilianischen Frauen mit gesicherter Zikavirusinfektion wiesen 29% der Föten

Ein Zusammenhang von Zikavirusinfektion bei Schwangeren mit Spontanaborten und fötalen neurologischen Missbildungen ist Gegenstand aktueller Untersuchungen.

sonographisch pathologische Befunde auf. Die Auffälligkeiten umfassen ein Spektrum an Manifestationen mit intrauteriner Wachstumsverzögerung, Plazentainsuffizienz, Anomalien des Zentralnervensystems (ZNS), einschliesslich Mikrozephalie und zerebraler Verkalkungen, sowie eine hohe Spontanabortrate [25]. Dem viralen Neurotropismus entsprechend, konnte kürzlich gezeigt werden, dass das Zikavirus humane neuronale Vorläuferzellen des embryonalen Kortex infizieren, dort replizieren und die Entwicklung des Nervengewebes schädigen kann [29]. In einem Fallbericht wurde der Neurotropismus mit einem direkten Nachweis in humanem fötalem Nervengewebe bestätigt [21]. Eine zusammenfassende Analyse der vorliegenden epidemiologischen und klinischen Daten sowie der Ergebnisse von Zikavirusinfektionen an Affen geht unter Anwendung der Kriterien von Shepard und Bradford-Hill von einem kausalen Zusammenhang einer Zikavirusinfektion im ersten und zweiten Trimenon mit Mikrozephalie aus [30].

Im Rahmen des Zikavirusausbruchs in Französisch-Polynesien trat ein achtfacher Anstieg der Fälle des Guillain-Barré-Syndroms auf. Anders als bei Kontrollpersonen berichteten praktisch alle Patienten mit

Guillain-Barré-Syndrom über typische Symptome einer Zikavirusinfektion im Vorfeld der neurologischen Erkrankung und wiesen eine positive Zikavirusserologie auf [5]. Auch in mehreren Ländern Lateinamerikas ist ein Anstieg des Guillain-Barré-Syndroms gemeldet worden [15, 17]. Im Zusammenhang mit einer Zikavirusinfektion sind inzwischen auch Fälle von Meningoenzephalitis gemeldet worden [31].

Schliesslich wird eine mögliche sexuelle Übertragung des Zikavirus diskutiert. Es sind Fälle bekannt, in denen die Partnerin eines Zika-positiven Reiserückkehrers eine Zikavirusinfektion entwickelt hat. Zudem konnte das Zikavirusgenom zwei Monate nach Exposition in Samenflüssigkeit nachgewiesen werden [15, 18, 22].

Diagnostik

Eine Zikavirusinfektion ist eine wichtige Differentialdiagnose bei exponierten Reiserückkehrern, sofern die Erkrankung innerhalb von 14 Tagen nach Ausreise aus dem Endemiegebiet auftritt und die Symptome mit der Erkrankung vereinbar sind (Abb. 2). Besonders berücksichtigt werden sollte die mögliche verlängerte Ausscheidung im Urin und in der Samenflüssigkeit.

Eine labormedizinische Diagnose erfolgt entweder durch den Nachweis von Zikavirusgenom (RNA) oder Antikörpern in Serum. Für den Genomnachweis können auch andere Patientenmaterialien verwendet werden wie zum Beispiel EDTA-Plasma, Vollblut, Urin oder Amnionflüssigkeit. Die definitive Diagnose der Infektion gelingt mit dem Nachweis von Zikavirus-RNA bei erkrankten Patienten. Das Virus kann bis zu sieben Tage nach Symptombeginn mit einer Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) aus dem Blut nachgewiesen werden [32]. Aus dem Urin gelingt der Nachweis mit RT-PCR deutlich länger (etwa 7–20 Tage) [33, 34]. Bei Patienten, die sich zu einem späteren Zeitpunkt vorstellen, muss die Diagnose serologisch gestellt werden, wobei Zikavirus-spezifische IgM- und IgG-Antikörper ab Ende der ersten Krankheitswoche positiv werden [32].

Antikörper gegen das Zikavirus zeigen Kreuzreaktionen gegen Antigene anderer Flaviviren, so dass sich die Interpretation der Serologie schwierig gestalten kann und hohe Anforderung an das virologische Labor stellt [32]. Bei der Beurteilung der serologischen Resultate sollten deshalb Reise-, Infektions- und Impfanamnese auch mit Blick auf andere Flaviviren erhoben werden (Gelbfieber, Japanische Enzephalitis, Dengue oder Frühsommer-Meningoenzephalitis [FSME]). Bei positiver Serologie kann eine gepaarte Serumprobe mit Serokonversion oder einem signifikanten IgG-Titeranstieg die kürzliche Exposition und damit die Diagnose erhärten.

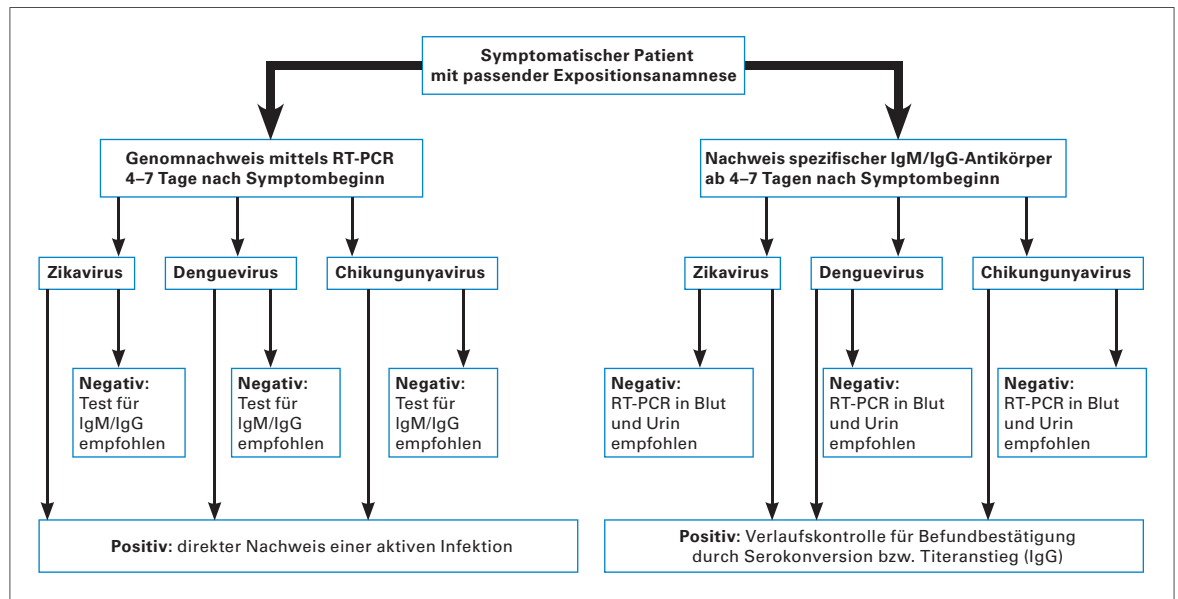


Abbildung 2: Überblick über das empfohlene labordiagnostische Vorgehen, gestützt auf die Richtlinien der Centers for Disease Control and Prevention (CDC), des Bundesamtes für Gesundheit (BAG) und des Schweizerischen Tropen- und Public Health-Instituts (Swiss TPH).

Bei symptomatischen Patienten mit vorgängigem Aufenthalt in einem Endemiegebiet sollte eine labormedizinische Analytik für das Zika-, Dengue- und Chikungunyavirus zur Bestätigung der Diagnose durchgeführt werden. Während der ersten Krankheitswoche kann das virale Genom mittels RT-PCR aus dem Blut nachgewiesen werden. Im Urin bleibt es bis zu drei Wochen nachweisbar. Gegen Ende der ersten Krankheitswoche wird die Serologie positiv für IgM.

Abkürzungen: (RT-)PCR = (Reverse-Transkriptase-)Polymerase-Kettenreaktion, IgM = Immunglobulin M, IgG = Immunglobulin G.

Aufgrund der eingeschränkten Spezifität der Zikavirusserologie sollte die Indikation zur serologischen Abklärung sorgfältig abgewogen werden. Bei nicht schwangeren Reiserückkehrern aus Gebieten mit aktiver Zikavirusübertragung und komplikationslos ausgeheilter Erkrankung ist in der Regel keine virologische Diagnostik notwendig. Auch wird eine serologische Diagnostik zur Beurteilung des Risikos für sexuelle Übertragungen aktuell nicht empfohlen [35]. Dagegen sollte bei Frauen, die während eines Aufenthalts im Endemiegebiet schwanger waren oder geworden sind, eine weitere Abklärung erfolgen. Diese sollte hier gemäss den CDC-Leitlinien zur Zikavirusdiagnostik bei exponierten Schwangeren, Föten und Neugeborenen erfolgen [16, 23]. Immer ist bei exponierten Schwangeren eine Abklärung erforderlich, wenn diese mit typischen Symptomen erkrankt sind oder sich beim Fötus sonographische Auffälligkeiten wie intrazerebrale Kalzifikationen oder Mikrozephalie finden. Gerade bei intrazerebralen Anomalien beziehungsweise Verkalkungen ist die Differentialdiagnose breit und schliesst häufige Infektionen wie Zytomegalie, Toxoplasmose und Lues mit ein. Schwangere sollten ihren Frauenarzt über das Expositionsrisiko informieren, damit bei den Schwangerschaftsuntersuchungen auf eine mögliche Infektion und sinnvolle Untersuchungen geachtet werden kann.

In speziell ausgerichteten Diagnostiklaboratorien wie zum Beispiel in Basel oder im Referenzzentrum in Genf wird sowohl die RT-PCR als auch die serologische Analyse für eine Zikavirusinfektion durchgeführt. Gestützt auf die diagnostischen Leitlinien der WHO und der CDC wird eine parallele Testung für Zika-, Dengue- und Chikungunyavirus durchgeführt [32, 36].

Therapie

Eine spezifische antivirale Therapie ist aktuell nicht verfügbar. Die Behandlung erfolgt daher symptomatisch mit Paracetamol, Flüssigkeitszufuhr und Bettruhe. Die Gabe von Acetylsalicylsäure oder nichtsteroidalen Entzündungshemmern wird nicht empfohlen, da die Einnahme bei Patienten mit möglicher Dengueviren-(Ko-)Infektion die Blutungsgefahr erhöhen kann [24, 34].

Prävention

Die wirksamste Prävention einer Zikavirusinfektion ist derzeit die Vermeidung von Mückenstichen während eines Aufenthalts im Endemiegebiet [24]. Bei der Reiseplanung sollte beachtet werden, dass das Übertragungsrisiko mit der Regenzeit stark ansteigt [37]. Reisende sollten konsequent Repellentien (Diethyl-

Korrespondenz:
 Prof. Dr. med.
 Hans H. Hirsch, MSc
 Abteilung Infektionsdiagnostik, Departement Biomedizin, Universität Basel
 Petersplatz 10
 CH-4009 Basel
 hans.hirsch[at]unibas.ch

toluamid, DEET) mit langer Wirksamkeit gemäss den Empfehlungen des Schweizerischen Tropen- und Public Health-Instituts anwenden und auf helle, lange Kleidung achten. Mit Permethrin imprägnierte Kleidung bietet den besten Schutz. Mückennetze oder -gitter allein haben nur eine eingeschränkte Schutzwirkung, da *A. aegypti*, im Gegensatz zur Malaria-Mücke, vorwiegend tag- und dämmerungsaktiv ist.

Schwangere in allen Trimestern sowie Frauen, die eine Schwangerschaft planen, sollten die Endemiegebiete meiden. Nach Rückkehr aus dem Endemiegebiet sollten Frauen zudem für mindestens drei Menstruationszyklen und Partner von schwangeren Frauen für drei Monate Kondome nutzen [24].

Das Wichtigste für die Praxis

- Das Zikavirus wird durch Gelbfiebermücken aktuell in über 60 Ländern Lateinamerikas, der Karibik, Südostasiens und auf den pazifischen Inseln auf den Menschen übertragen.
- 80% der Infektionen verlaufen asymptomatisch. Die häufigsten klinischen Symptome sind Exanthem, Arthralgie und Konjunktivitis.
- Der Neurotropismus von Zikavirus kann akut zu Meningoenzephalitis führen und wird als wahrscheinlicher Auslöser des Guillain-Barré-Syndroms gesehen.
- Aufgrund epidemiologisch-klinischer sowie virologischer Untersuchungen geht man von einem direkt-kausalen Zusammenhang von einer Zikavirusinfektion mit neurologischen Fehlbildungen bei Föten aus.
- In der ersten Krankheitswoche kann das Virus mittels RT-PCR aus dem Blut nachgewiesen werden. Danach muss die Diagnose serologisch gesichert werden. Zur Beurteilung einer Kreuzreaktivität sollte parallel auch für Dengue- und Chikungunyavirus getestet werden.
- Für die labormedizinische Interpretation der Serologie ist die Kenntnis über Art und Dauer der Symptome, Reiseanamnese, Impfstatus und Infektionsanamnese für Flaviviren wichtig.
- Bisher ist keine spezifische antivirale Therapie verfügbar. Die Behandlung erfolgt daher symptomatisch.
- Die derzeit beste Prävention ist der Schutz vor Mückenstichen in Regionen mit aktiver Zikavirusübertragung.
- Schwangere und Frauen, die eine Schwangerschaft planen, sollten nicht in Endemiegebiete reisen.
- Männer sollten nach Rückkehr aus einem Endemiegebiet ihre Sexualpartnerin während dreier Monate durch Kondomgebrauch vor sexueller Übertragung schützen.
- Für die Betreuung von infizierten Schwangeren und Neugeborenen gelten besondere Empfehlungen [16, 23].

Das BAG warnt weiterhin Personen mit einem geschwächten Immunsystem, Transplantation oder anderen chronischen Krankheiten sowie Reisende mit Kleinkindern vor Reisen in Endemiegebiete [38].

Ein aktueller Überblick über reisemedizinische Aspekte zu Zikaviren findet sich auch unter www.safetravel.ch.

Ausblick

Eine enge Zusammenarbeit und ein Austausch zwischen Virologen, Epidemiologen, Ärzten und Behörden sind essentiell für eine optimale Patientenbetreuung und für die rasche Entwicklung von Präventionsmassnahmen, spezifischen Therapien und Impfstoffen. Gewöhnlich arbeiten mindestens 12 Forschungsgruppen an der Entwicklung eines Impfstoffes [39]. Grundlagenforschung und Diagnostik sind entscheidend, um Details über die Übertragung, Inkubationszeit, Infektion, Persistenz, Komplikationen und Therapiemöglichkeiten zu erfahren.

Verdankungen

Die Autoren bedanken sich bei den Kollegen der klinischen und diagnostischen Abteilungen sowie den Laboranten der Abteilung Infektionsdiagnostik für hilfreiche Diskussionen und die schnelle Umsetzung des Diagnostikkonzepts.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Bildnachweis

Aedes aegypti, © Pongmoji | Dreamstime.com

Empfohlene Literatur

- Reye B and Meisterhans K. Schwieriger Nachweis für Zika-Viren. Tages-Anzeiger, 11.2.2016, p. 40.
- Faria NR, Azevedo RD, Kraemer MU, Souza R, Cunha MS, Hill SC, et al. Zika virus in the Americas: Early epidemiological and genetic findings. *Science*. 2016;352(6283):345–9.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid Risk Assessment. Zika virus disease epidemic: potential association with microcephaly and Guillain-Barré syndrome. Second update, 8 February 2016. Stockholm: ECDC; 2016.
- <http://www.bag.admin.ch> [homepage on the Internet]. Bern: Bundesamt für Gesundheit [updated 2016 March 15; cited 2016 March 30]. Available from: <http://www.bag.admin.ch>.
- Brasil P, Pereira JP Jr, Raja Gabaglia C, Damasceno L, Wakimoto M, Ribeiro Nogueira RM, et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro - Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2016 Mar 4. [Epub ahead of print].

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie als Anhang des Online-Artikels unter www.medicalforum.ch.