

Zikavirus – Weitere Ausbreitung und fraglicher Zusammenhang mit Hirn-Fehlbildungen bei Neugeborenen

DOI 10.17886/EPIBULL-2016-004

Das Zikavirus gehört zur Familie der Flaviviren und wurde ursprünglich aus einem Affen im Zika-Wald Ugandas isoliert.¹ Das Virus zirkuliert aber auch schon einige Jahrzehnte in Asien, was vor allem durch den Nachweis von Zikavirus-Infektionen bei heimkehrenden Touristen bewiesen wurde.^{2,3,4} Größere Ausbrüche von menschlichen Infektionen mit der asiatischen Viruslinie fielen zunächst 2007 in Mikronesien auf⁵ und wurden dann ab 2013 aus anderen Inselstaaten im pazifischen Raum, wie z. B. Französisch Polynesien, berichtet. Studien mit Blutspenderseren aus der Zeit vor diesen Ausbrüchen deuten darauf hin, dass es dort zuvor keine Zikavirus-Epidemie gegeben hatte.⁶ Im Jahr 2015 wurden Zikavirus-Infektionen erstmalig auch in Brasilien beschrieben – ebenfalls mit dem asiatischen Genotyp. Möglicherweise gelangte das Virus während eines internationalen Sportevents 2014 nach Südamerika.^{7,8} In der zweiten Jahreshälfte 2015 wurden zunehmend auch Infektionen in Kolumbien, Venezuela und aus Ländern Mittelamerikas berichtet.⁹

Im Dezember 2015 wurde auf Puerto Rico die erste autochthone Infektion auf einer Karibikinsel dokumentiert.¹⁰ Zeitgleich wurden in Deutschland bei zwei Reiserückkehrern aus Haiti frische Zikavirus-Infektionen diagnostiziert und gemeldet. Eine aktuelle Übersicht über alle Länder, in denen Zikavirus-Infektionen jemals direkt oder indirekt nachgewiesen wurden, finden Sie auf der Webseite des WHO-Regionalbüros für die Amerikas (PAHO).¹¹

Insbesondere bei erstmaligem Auftreten von Zikavirus-Infektionen in einer Population ist aufgrund der fehlenden Immunität mit einem hohen Infektionsdruck zu rechnen. Zum Beispiel wurde für Französisch Polynesien errechnet, dass sich im Jahr 2014 ca. 10 % der Bevölkerung mit Zikavirus infizierte,¹² von der Epidemie auf der mikronesischen Insel Yap waren offenbar sogar über 70 % der Bevölkerung im Alter von über drei Jahren betroffen.⁵

Das Virus wird von Mücken der Gattung *Aedes* (*Stegomyia*) übertragen – in bisher bekannten Ausbrüchen vor allem durch die Gelbfiebermücke *Aedes aegypti*, die in weiten Teilen der Tropen und teilweise auch in den Subtropen verbreitet ist. Es wird vermutet, dass auch die bis in gemäßigte Breiten vorkommenden Asiatischen Tigermücken *Aedes albopictus* Übertragungskompetent sind.^{13,14} Die Möglichkeit von sexueller Übertragung^{15,16} sowie von perinataler Infektion (im Rahmen der Geburt) wurden ebenfalls beschrieben.¹⁷

Das klinische Bild einer akuten Zikavirus-Infektion wird im Vergleich zu Dengue- und Chikungunyavirus-Infektionen als milder beschrieben: Die Infektion macht sich oft durch, Hautausschlag, Kopf-, Gelenk- und Muskelschmerzen sowie eine nichteitrige Konjunktivitis bemerkbar. Die

Körpertemperatur ist meist im subfebrilen Bereich. Die Akutsymptome treten drei bis 12 Tage (meist drei bis sieben Tage) nach einem infektiösen Mückenstich auf, und halten bis zu einer Woche an. Eine Behandlung im Krankenhaus ist meist nicht erforderlich. Ein vermutlich großer Anteil der Infektionen verläuft asymptomatisch. Bislang wurden bei laborbestätigten Zikavirus-Infektionen nur wenige Todesfälle berichtet, und dann meist im Kontext von vorbestehenden Gesundheitsproblemen. Wahrscheinlich kann es auch nach einer Zikavirus-Infektion postinfektiös zu einem Guillain-Barré-Syndrom kommen.¹⁸

Im Oktober 2015 berichtete das brasilianische Gesundheitsministerium, dass in Teilen Brasiliens eine deutliche Häufung von Schädel-/Hirn-Fehlbildungen bei Föten und Neugeborenen beobachtet wurde. Fälle von Mikrozephalie traten vor allem in den Bundesstaaten gegenüber den Vorjahren deutlich vermehrt auf, in denen in den Monaten zuvor Ausbrüche von Zikavirus-Infektionen labordiagnostisch gesichert worden waren. Aus dem Fruchtwasser zweier Frauen, deren Föten im Ultraschallbefund von Mikrozephalie betroffen waren, wurde Zikavirus-RNA nachgewiesen. Virus-RNA wurde ebenfalls in Blut- und Gewebeproben eines mit Mikrozephalie und anderen Fehlbildungen geborenen Kindes gefunden, das fünf Minuten nach der Geburt verstorben war. Aufgrund dieser Nachweise und der zeitlichen und räumlichen Zusammenhänge wird in Brasilien hypothetisiert, dass Zikavirus-Infektionen der Mutter, vor allem im ersten Trimester der Schwangerschaft, zu diesen Fehlbildungen beim Kind führen können.¹⁹

Pränatale Mikrozephalie ist eine Schädel-Hirnefehlbildung und bedeutet, dass ein Kind mit einem besonders kleinen Kopf (und folglich auch einem besonders kleinen Gehirn) geboren wird. Neben anderen Ursachen werden manche Infektionen (durch CMV, Toxoplasmen und Rötelnvirus) als Gründe für pränatale Mikrozephalie angesehen. Folgen können geistige Behinderung und weitere schwerwiegende neurologische Störungen sein.

Unter den anderen in den letzten Jahren ebenfalls von intensiven Zikavirus-Ausbrüchen betroffenen Ländern, hat Ende November auch Französisch Polynesien von ungewöhnlich gehäuft auftretenden Schädel-Hirn-Fehlbildungen bei Föten und Neugeborenen in 2014/2015 berichtet. Dort wurden 17 derartige Fälle (Hirnefehlbildungen, polymalformatives Syndrom mit Hirnbeteiligung sowie Stammhirn-Dysfunktionen mit Schluckstörungen) verzeichnet, bei denen sich die Mütter während des Zikavirus-Ausbruchs in Französisch Polynesien (September 2013 bis März 2014) in den ersten zwei Trimestern der Schwangerschaft befanden. Keine der Mütter erinnerte sich an eine Erkrankung, jedoch hatten alle vier daraufhin untersuchten Frauen nachweisbare Flavivirus-Antikörper,

was mit einer asymptomatisch verlaufenen Zikavirus-Infektion vereinbar wäre.¹⁹

Die Befunde aus Brasilien und Französisch Polynesien sind Indizien für einen kausalen Zusammenhang zwischen Zikavirus-Infektion der Mutter in der Schwangerschaft und Fehlbildungen beim Kind, jedoch noch keine Beweise. So ist aktuell nicht klar auszuschließen, ob mit Zikavirus-Ausbrüchen einhergehende andere Faktoren (z. B. kozirkulierende andere Erreger, Medikationen etc.) ggf. die Fehlbildungen auslösen und ob das Zikavirus nur im Kontext einer bestimmten Immunlage der Mutter die Schwangerschaft beeinflussen kann. Nach Einschätzung der brasilianischen Behörden ist auszuschließen, dass die Anstiege der beobachteten Fehlbildungszahlen auf Veränderungen in der Surveillance für derartige Syndrome zurückzuführen sind.

Risiko für Deutschland: Die Wahrscheinlichkeit, dass sich Reisende während eines Aufenthalts in Ländern mit einer Zikavirus-Epidemie (Aktuelle Situation s. Abb. 1) infizieren, ist gegeben. Einzelne von Mücken unabhängige und begrenzte Übertragungen in Deutschland (sexuell oder perinatal ausgehend von Reiserückkehrern) sind denkbar. Wenn die Asiatische Tigermücke tatsächlich ein kompetenter Vektor für das Zikavirus sein sollte, kann es auch in Europa zu Übertragungen durch Mücken kommen, da sich *Aedes albopictus* im südlichen Europa und punktuell bis nach Süddeutschland ausgebreitet hat (vgl. ²⁰). Sollten in einem warmen Sommer virämische Reiserückkehrer und übertragungskompetente Mücken aufeinandertreffen, ist nicht auszuschließen, dass es zu einer begrenzten Weiterübertragung des Zikavirus durch invasive Mücken auch in Deutschland kommen kann. Für die meisten Infizierten verläuft die Infektion asymptomatisch oder mit milder Symptomatik und ist selbstlimitierend. Bei schwangeren Betroffenen ist nach aktuellem Wissensstand ein Risiko von Schädigungen des Zentralnervensystems der Kinder nicht auszuschließen.

Da spezifische Therapien oder Impfungen gegen Zikavirus-Infektionen nicht zur Verfügung stehen, beruht die Prävention auf der Vermeidung von Mückenstichen und somit der Infektion. Es ist zu beachten, dass *Aedes*-Mücken auch tagsüber stechen.

Der Nachweis einer akuten Zikavirus-Infektion kann bis zu drei Tage nach Symptombeginn im Serum oder Plasma durch RT-PCR (Nachweis von Virus-Genom) geführt werden. Im Urin gelingt hingegen der Nachweis von Virus-Genom zum Teil bis zu zwei Wochen nach Symptombeginn. Deshalb sollte immer eine Urinprobe für den Virusdirektnachweis eingeschickt werden. IgM- und IgG-Serumantikörper gegen Zikavirus werden gegen Ende der ersten Krankheitswoche nachweisbar, zeigen aber Kreuzreaktivitäten mit anderen Flaviviren im ELISA und IIFT. Spezifisch hingegen ist der Nachweis von Antikörpern gegen Zikavirus nur in einem Neutralisationstest.

Empfehlungen für Reisende in betroffene Länder

- ▶ Reisende in tropische Länder auf allen Kontinenten sollten über den aktuellen Stand der Infektionen mit dem Virus in der Region unterrichtet sein und sich in geschlossenen Räumen und im Freien gegen Stechmücken schützen, u. a. durch Insektenschutzmittel (Repellents), bedeckende Kleidung und in nicht klimatisierten Zimmern, Nutzung von intakten Fenster- oder Bettnetzen.
- ▶ Reisende, die innerhalb von drei Wochen nach der Rückkehr aus einem betroffenen Gebiet Symptome entwickeln, die auf eine Infektion mit dem Zikavirus hindeuten, sollten einen Arzt aufsuchen und auf die Reise hinweisen. Eine umfassende Zikavirus-Diagnostik bietet in Deutschland beispielsweise das Bernhard-Noch-Institut für Tropenmedizin (Nationales Referenzzentrum für tropische Infektionserreger) in Hamburg an. Es sollte immer auch eine Urinprobe für den Virusdirektnachweis (RT-PCR) eingeschickt werden
- ▶ Schwangere, die in Gebieten unterwegs waren, in denen das Zikavirus übertragen wird, sollten ihren Frauenarzt bei Vorsorgeuntersuchungen darauf hinweisen.
- ▶ Schwangere, Menschen mit einer Immunstörung oder einer anderen schweren chronischen Krankheit sowie Reisende mit kleinen Kindern sollten vor der Reise den Hausarzt aufsuchen oder sich von einer reisemedizinischen Einrichtung beraten lassen. Die Deutsche Tropenmedizinische Gesellschaft (DTG) empfiehlt Schwangeren, Reisen in bekannte Zikavirus-Ausbruchsgebiete möglichst zu vermeiden, und bei unvermeidlichen Reisen auf konsequenten Mückenschutz zu achten.²¹ Das Auswärtige Amt schließt sich dieser Empfehlung z. B. für Endemiegebiete in Brasilien an.²²

Literatur

1. Dick GW, Kitchen SF, Haddow AJ: Zika virus. I. Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1952;46: 509–20
2. Haddow AD, Schuh AJ, Yasuda CY, Kasper MR, Heang V, Huy R, Guzman H, Tesh RB, Weaver SC: Genetic characterization of Zika virus strains: geographic expansion of the Asian lineage. *PLoS Negl Trop Dis* 2012;6:e1477
3. Fonseca K, Meatherall B, Zarra D, Drebot M, MacDonald J, Pabbaraju K, Wong S, Webster P, Lindsay R, Tellier R: First case of Zika virus infection in a returning Canadian traveler. *Am J Trop Med Hyg* 2014;91:1035–8
4. Tappe D, Rissland J, Gabriel M, Emmerich P, Gunther S, Held G, Smola S, Schmidt-Chanasit J: First case of laboratory-confirmed Zika virus infection imported into Europe, November 2013. *Euro Surveill* 2014;19
5. Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, Lanciotti RS, Pretrick M, Marfel M, Holzbauer S, Dubray C, Guillaumot L, Griggs A, Bel M, Lambert AJ, Laven J, Kosoy O, Panella A, Biggerstaff BJ, Fischer M, Hayes EB: Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med* 2009;360:2536–43
6. Aubry M, Finke J, Teissier A, Roche C, Broult J, Paulous S, Despres P, Cao-Lormeau VM, Musso D: Seroprevalence of arboviruses among blood donors in French Polynesia 2011–2013. *Int J Infect Dis* 2015;41: 11–12
7. Musso D: Zika Virus Transmission from French Polynesia to Brazil. *Emerg Infect Dis* 2015;21:1887
8. Zanluca C, de Melo VC, Mosimann AL, Dos Santos GI, Dos Santos CN, Luz K: First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2015;110:569–72
9. European Centre for Disease Control and Prevention (ECDC): Epidemiological update: Evolution of the Zika virus global outbreaks and complications potentially linked to the Zika virus outbreaks. Available at: http://ecdc.europa.eu/en/press/news/_layouts/forms/News_DispForm.aspx?ID=1336&List=8db7286c-fe2d-476c-9133-18ff4cb1b568&Source=http%3A%2F%2Fecdc.europa.eu%2Fen%2Fpress%2Fepidemiological_updates%2FPages%2Fepidemiological_updates.aspx 2015; Accessed 11.1.2016
10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): First case of Zika virus reported in Puerto Rico. Available at: <http://www.cdc.gov/media/releases/2015/s1231-zika.html> 2015; Accessed 11.1.2016
11. Pan American Health Organization (PAHO): Zika Virus Infection. Available at: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=article&id=427&Itemid=41484&lang=en 2015; Accessed 11.1.2016
12. Ios S, Mallet HP, Leparac Goffart I, Gauthier V, Cardoso T, Herida M: Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. *Med Mal Infect* 2014;44: 302–7
13. Wong PS, Li MZ, Chong CS, Ng LC, Tan CH: *Aedes (Stegomyia) albopictus* (Skuse): a potential vector of Zika virus in Singapore. *PLoS Negl Trop Dis* 2013;7:e2348
14. Grard G, Caron M, Mombo IM, Nkoghe D, Mboui Ondo S, Jiolle D, Fontenille D, Paupy C, Leroy EM: Zika virus in Gabon (Central Africa)-2007: a new threat from *Aedes albopictus*? *PLoS Negl Trop Dis* 2014;8:e2681
15. Foy BD, Kobylinski KC, Chilson Foy JL, Blitvich BJ, Travassos da Rosa A, Haddow AD, Lanciotti RS, Tesh RB: Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. *Emerg Infect Dis* 2011;17:880–2
16. Musso D, Roche C, Robin E, Nhan T, Teissier A, Cao-Lormeau VM: Potential sexual transmission of Zika virus. *Emerg Infect Dis* 2015;21:359–61
17. Besnard M, Lestere S, Teissier A, Cao-Lormeau V, Musso D: Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Euro Surveill* 2014;19
18. Oehler E, Watrin L, Larre P, Leparac-Goffart I, Lestere S, Valour F, Baudouin L, Mallet H, Musso D, Ghawche F: Zika virus infection complicated by Guillain-Barre syndrome-case report, French Polynesia, December 2013. *Euro Surveill* 2014;19
19. Pan American Health Organization (PAHO): Epidemiological Alert – Neurological syndrome, congenital malformations, and Zika virus infection. Implications for public health in the Americas. 1 December 2015. Available at: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11484&Itemid=2291&lang=en 2015; Accessed 11.1.2016
20. European Centre for Disease Control and Prevention (ECDC): Mosquito maps – *Aedes albopictus*, October 2015. Available at: http://ecdc.europa.eu/_layouts/FilterPictureLibrary.aspx?list=855b6385-85c8-4753-bef5-22346ff93e46&item=59&web=/en/healthtopics/vectors/&type=download 2015; Accessed 11.1.2016
21. Deutsche Tropenmedizinische Gesellschaft (DTG): Reisen von schwangeren Frauen in Länder, in denen Zikavirus-Infektionen vorkommen 2015. Available from: [http://www.dtg.org/24.html?&tx_ttnews\[tt_news\]=135&cHash=a1472a41911d6bb4ecec2bbbc7cc55d4](http://www.dtg.org/24.html?&tx_ttnews[tt_news]=135&cHash=a1472a41911d6bb4ecec2bbbc7cc55d4)
22. Auswärtiges Amt. Brasilien: Reise- und Sicherheitshinweise (Stand: 13.1.2016) 2016 [13.1.2016]. Available from: <http://www.auswaertigesamt.de/DE/Laenderinformationen/00-SiHi/BrasilienSicherheit.html>

Das Robert Koch-Institut führt keine reisemedizinische Beratung durch. Informationen zu Tropenreisen sind bei Tropeninstituten und anderen entsprechenden reisemedizinischen Beratungsstellen erhältlich.

Bericht aus FG35 der Abteilung für Infektionsepidemiologie. **Ansprechpartnerin** für die Epidemiologie von Zikavirus ist am RKI PH. Dr. Christina Frank (FrankC@rki.de). **Ansprechpartner** für die Diagnostik sind am BNI Dr. Jonas Schmidt-Chanasit (Schmidt-Chanasit@bnitm.de) und Dr. Dennis Tappe (Tappe@bnitm.de).