

# Das Zika-Virus - Fakten

## Das Virus

Das Zika-Virus zählt zur Gruppe der durch Stechmücken übertragenen Spondweni-Viren in der Familie der Flaviviren. Molekularbiologisch ist es durch ein einzelsträngiges RNA-Genom in Positivstrang-Orientierung (10.617 Basen Länge) und ein membranumhülltes Kapsid gekennzeichnet (Baronti *et al.*, 2014). Bisher sind zwei genetische Linien beschrieben: die afrikanische und die asiatische Linie.

## Epidemiologie

Erstmals wurde das Zika-Virus 1947 aus einem Rhesusaffen in Uganda isoliert, der im Zika-Wald bei Entebbe in einer Studie zur Untersuchung der Gelbfieberevirus-Infektion gehalten wurde. Primaten gelten als die natürlichen Wirte; es konnte jedoch gezeigt werden, dass das Virus durch Mücken auch auf andere Wirbeltiere übertragen werden kann. In der Folgezeit wurden in mehreren afrikanischen und asiatischen Ländern Zika-Virus-Infektionen auch beim Menschen nachgewiesen. Epidemien wurden zwischen 2007 und 2008 auf der mikronesischen Yap-Insel, und im Herbst 2013 in Französisch-Polynesien registriert. Ausgehend von dort verbreitete sich das Virus nach Neukaledonien. Importierte Fälle wurden von verschiedenen europäischen Staaten, Japan und den Osterinseln beschrieben (Marano *et al.*, 2015).

Eine veränderte epidemiologische Situation ergibt sich seit März 2015, als in Brasilien erstmals im Land erworbene Zika-Virus-Infektionen beschrieben wurden. Diese autochthone Zirkulation des Erregers erweiterte sich bis Dezember 2015 auf 18 brasilianische Bundesstaaten, betroffen sind mittlerweile verschiedene weitere Länder in Mittel- und Südamerika. Aktuell zirkuliert das Virus außer in Brasilien in mehr als 20 Staaten, zwei bis vier Millionen Menschen sollen inzwischen infiziert worden sein (PAHO/WHO, 25. Januar 2016). Aufgrund der Massivität des aktuellen Ausbruchs der Zika-Virus-Erkrankung in Süd- und Mittelamerika hat die WHO am 1. Februar 2016 den „globalen Gesundheitsnotfall“ zur Koordinierung von Gegenmaßnahmen ausgerufen.

## Übertragung

Das Zika-Virus wird vor allem durch Stechmücken der Spezies *Aedes aegypti* (Gelbfiebermücke) auf Menschen übertragen, diese sind auch die Hauptvektoren für Gelbfieber- und Dengueviren (siehe Review Marconedes and Ximenes, 2015). Außer in *Ae. aegypti* konnte man Zika-Viren in verschiedenen weiteren *Aedes*-Arten (*Ae. polynesiensis*, *Ae. dalzieli*, *Ae. africanus*, *Ae. luteocephalus*, *Ae. vittatus*, *Ae. apicoargenteus*, *Ae. furcifer*) nachweisen. 2007 wurden die Erreger in Gabun auch in *Ae. albopictus*, der asiatischen Tigermücke gefunden (Grard *et al.*, 2014). Ob ausgehend von diesen *Aedes*-Arten und speziell von *Ae. albopictus* eine Übertragung auf Menschen möglich ist, muss weiter untersucht werden. Es konnte gezeigt werden, dass Zika-Viren unter Laborbedingungen *Ae. albopictus* infizieren und sich in diesen vermehren können (Wong *et al.* 2013). Weitere Untersuchungen zur Vektor-kompetenz und Vektorkapazität der verschiedenen *Aedes*-Arten sind notwendig.

Ganz vereinzelt wurde eine von den Mücken unabhängige Mensch-zu-Mensch-Übertragung der Infektion beschrieben: Während des Ausbruchs in Französisch-Polynesien wurden zwei neugeborene Kinder perinatal infiziert - die Schwangeren hatten zu diesem Zeitpunkt eine akute Infektion (Besnard *et al.*, 2014). Zudem gibt es Hinweise, dass Zika-Viren in der Samenflüssigkeit von akut infizierten Männern vorhanden sind und möglicherweise auf diesem Wege übertragen werden können (Foy *et al.* 2011; Musso *et al.*, 2015). Auch kann aufgrund der Häufigkeit asymptomatischer Infektionen in Epidemieregionen nicht ausgeschlossen werden, dass Zika-Viren in Blutspenden vorhanden sind und auf diesem Wege übertragen werden können. Im Rahmen der Epidemie in Französisch Polynesien konnte man bei 2,8 Prozent der 1.505 untersuchten Blutspenden Zika-Virus-RNA mittels PCR nachweisen (Musso *et al.*, 2014). In ähnlicher Weise wurden die Erreger bei den Ausbrüchen mit den zu Zika-Viren verwandten West-Nile- und Dengue-Viren in Blutspenden gefunden, vereinzelt sind hier Übertragungen berichtet (siehe Review Petersen and Busch, 2010).

## **Klinik**

### **(I) Infektionen bei Kindern und Erwachsenen**

Im Allgemeinen verlaufen Infektionen mit dem Zika-Virus mild, etwa 70 bis 80 Prozent sind asymptomatisch. Die ersten Symptome zeigen sich drei bis zwölf Tage nach dem Mückenstich mit Fieber, Kopf-, Glieder- und Muskelschmerzen, Konjunktivitis, Schwächegefühl und einem juckenden Hautausschlag, der sich ausgehend vom Kopf über den Körper ausbreitet und dabei Handflächen und Fußsohlen nicht ausspart. Seltener wurden Anorexie, gastrointestinale Beschwerden und retroorbitale Kopfschmerzen berichtet. Während des Zika-Virus-Ausbruchs in Französisch Polynesien und auch jetzt in Südamerika entwickelte sich nach der Infektion bei einigen Patienten ein Guillain-Barré-Syndrom. Lang-andauernde oder gar bleibende Symptome sind aber wohl eine Ausnahme.

In Brasilien wurden bis Ende 2015 drei Todesfälle in Verbindung mit Zika-Virusinfektionen gemeldet: es verstarben ein mit Kortikosteroiden behandeltes, an Lupus erythematodes erkrankter Patient, eine junge Frau ohne Grunderkrankung, die mit Denguefieber-ähnlichen Symptomen in eine Klinik eingewiesen wurde, sowie ein neugeborenes Kind, das Mikrozephalie und andere kongenital erworbene Erkrankungszeichen aufwies.

### **(II) Kongenitale Infektionen**

Im Oktober 2015 stellte die brasilianische Gesundheitsbehörde fest, dass auffällig häufig Fälle von Mikrozephalie gemeldet wurden. Aufgrund des zeitlichen Zusammentreffens mit der sich rasant in Brasilien ausbreitenden Zika-Virus-Epidemie wird ein Zusammenhang vermutet. So wurden bis Ende Januar über 4.000 Verdachtsfälle von Mikrozephalie, überwiegend aus dem Nordosten des Landes gemeldet; diesen gehen die Gesundheitsbehörden jetzt gezielt nach. Etwas mehr als ein Drittel der gemeldeten Fälle ließen sich als Mikrozephalie bestätigen (Gesundheitsministerium, Brasilien).

Inzwischen gibt es verschiedene Befunde, die auf eine kausale Beziehung mit Zika-Virusinfektionen deuten. Aktuell publizierte Daten zeigen Zika-Virus-Genome im Gewebe eines an Mikrozephalie erkrankten Feten, die mittels RT-PCR und in situ Hybridisierung nachgewiesen wurden. In elektronenmikroskopischen Analysen fanden sich im Gewebe Flavivirus-ähnliche Partikel. Die Schwangere hielt sich im Frühjahr und Sommer 2015 in Natal (Brasilien) auf und berichtete von hohem Fieber, Muskel- und Gliederschmerzen und einem juckenden Exanthem während der 13. Schwangerschaftswoche. Ultraschalluntersuchungen in der 29. Schwangerschaftswoche, die bei Rückkehr der Schwangeren nach Europa (Slowenien) vorgenommen wurden, zeigten Mikrozephalie und verschiedene weitere Auffälligkeiten, die auf eine schwere Schädigung des Gehirns deuteten, so dass sich die Schwangere zum Abbruch der Schwangerschaft entschloss (Mlakar et al., 2016).

In zwei Fällen, bei welchen man in der 29. beziehungsweise 30. Schwangerschaftswoche im Ultraschall zerebrale Schädigungen und Mikrozephalie feststellte, konnten im Fruchtwasser Zika-Virus-Genome nachgewiesen werden (Oliviera Melo *et al.* 2016). Beide Frauen zeigten im Blut jedoch keine labordiagnostischen Hinweise auf eine Zika-Virus-Infektion. Von einem kurz nach der Geburt verstorbenen Kind mit Mikrozephalie wird der positive Nachweis von Virus-RNA im Gewebe berichtet, dieser Fall ist jedoch noch nicht publiziert.

Prospektive Untersuchungen sollen nun das Phänomen aufklären. Die CDC empfehlen, bei Schwangeren, die sich in den Verbreitungsgebieten des Virus aufgehalten haben und von mindestens zwei Symptomen der Infektion (plötzliches Fieber, juckender Hautausschlag, Konjunktivitis und/oder Arthralgie) berichten, eine labordiagnostische Abklärung der Zika-Virus-Infektion und - im positiven Fall - wöchentliche Ultraschallkontrollen. Bei entsprechender Anamnese und im Ultraschall auffallenden zerebralen Verkalkungen oder Mikrozephalie sollte ebenfalls eine Diagnostik angestrebt werden. Liegt keine entsprechende Reiseanamnese in Länder und Regionen vor, in denen Zika-Virus endemisch oder epidemisch auftritt, dann ist keine Diagnostik notwendig. (Staples *et al.*, 2016).

### **Labordiagnostik**

Während der ersten Erkrankungstage kann man Virus-RNA im Blut, etwas länger auch im Urin nachweisen. Spezialisierte Laboratorien haben die entsprechenden molekularen Nachweismethoden bereits etabliert. Der Nachweis von Zika-Virus-spezifischen Antikörpern ist in Referenzlaboren zuver-

lässig möglich. Seit kurzem steht ein teilweise validiertes, kommerzielles Testsystem zum Nachweis von IgG- und IgM-Antikörpern gegen das Virus zur Verfügung. Aufgrund der genetischen Verwandtschaft zu anderen in der Region vorkommenden Flaviviren (Dengue-, Gelbfieber-, West-Nile-Virus) kann es zu deutlichen (IgG) Antikörper-Kreuzreaktionen kommen. Dies gilt insbesondere dann, wenn die Patienten bereits Infektionen mit diesen verwandten Viren durchgemacht hatten oder gegen Gelbfieber geimpft wurden (Lanciotti *et al.*, 2008). Liegt ein positives Ergebnis für den Nachweis von Zika-Virus-Antikörpern vor, kann dieses durch einen Neutralisationstest (NT) bestätigt werden; dabei muss das NT-Ergebnis für Zika-Virus um mindestens vier Titerstufen über demjenigen liegen, das für einen vergleichend durchzuführenden Denguevirus-NT erhalten wird (Petersen *et al.*, 2016).

Die detaillierte Vorgehensweise bei der labordiagnostischen Abklärung möglicher Zika-Virus-Infektionen wurde vom Referenzlabor für tropische Infektionserreger am Bernhard-Nocht-Institut ausgearbeitet und ist auf der Homepage dargestellt

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

### **Gefährdung von Schwangeren in Endemiegebieten**

Das Risiko von einer mit Zika-Virus infizierten Stechmücke gestochen zu werden, ist derzeit in Brasilien und zahlreichen amerikanischen Ländern stark erhöht. Da beim Feten die neuronale Entwicklung zwischen der 8. und 15. Schwangerschaftswoche stattfindet, ist davon auszugehen, dass Zika-Virus-Infektionen insbesondere in diesen Wochen entsprechende Schädigungen auslösen könnten. Solange der Zusammenhang der Infektion mit diesen schweren fetalen Schädigungen nicht auszuschließen ist, ist Schwangeren zumindest im ersten Trimenon von einer Reise in die entsprechenden Länder abzuraten. Ist eine Reise unaufschiebbar, sollte eine gute Expositionsprophylaxe (Repellentien, Kleidung, Insektengitter etc.) zur Vermeidung von Stichen durch die tag- und dämmerungsaktiven Überträgermücken erfolgen.

### **Gefährdung von Schwangeren in Deutschland**

In Deutschland besteht derzeit keine Gefahr einer Infektion mit Zika-Virus. Die Wahrscheinlichkeit, dass eine infizierte Mücke importiert wird, die das Virus auf eine Schwangere überträgt, ist als vernachlässigbar einzustufen. Eine dauerhafte Ansiedelung und Ausbreitung von *Ae. aegypti* ist bei den klimatischen Bedingungen in Deutschland und Mitteleuropa extrem unwahrscheinlich. Ob die bereits in Süddeutschland gelegentlich im Sommer vorkommenden Aedes-Arten (*Ae. albopictus* und *Ae. japonicus*) als Vektoren für das Zika-Virus in Frage kommen, muss jetzt dringend untersucht werden. In Mittelmeerländern mit stärkerer Verbreitung von *Ae. albopictus* wären im Sommer nach Einschleppung des Virus durch akut infizierte Reisende Übertragungen von Zika-Virus-Infektionen und gegebenenfalls auch kleine Ausbrüche denkbar. Wichtig für die Abschätzung des Risikos wäre auch die genaue Kenntnis, welche epidemiologische Rolle Tiere in der Infektionskette spielen könnten.

- Für die gemeinsame Kommission „Virusinfektion und Schwangerschaft“ der Gesellschaft für Virologie (GfV) und der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (DVV):  
Dr. Daniela Huzly (Institut für Virologie, Universität Freiburg); [daniela.huzly@uniklinik-freiburg.de](mailto:daniela.huzly@uniklinik-freiburg.de)  
Prof. Dr. Susanne Modrow (Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Universität Regensburg), [susanne.modrow@klinik.uni-regensburg.de](mailto:susanne.modrow@klinik.uni-regensburg.de)
- Für das Referenzlabor für tropische Infektionserreger und WHO Collaborating Centre for Arbovirus and Haemorrhagic Fever, Reference and Research:  
Prof. Dr. Dr. Jonas Schmidt-Chanasit, (Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine, Hamburg), [jonassi@gmx.de](mailto:jonassi@gmx.de)

- In Abstimmung mit dem Robert-Koch-Institut, Berlin.

## LITERATUR UND WEITERFÜRHENDE WEB-SEITEN

Baronti C, Piorkowski G, Charrel RN, Boubis L, Leparc-Goffart I, de Lamballerie X. Complete coding sequence of zika virus from a French Polynesia outbreak in 2013. *Genome Announc.* 2014 Jun 5;2(3). pii: e00500-14. doi: 10.1128/genomeA.00500-14. PubMed PMID: 24903869; PubMed Central PMCID: PMC4047448.

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

Besnard M, Lastere 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 Apr 3;19(13). pii: 20751. PubMed PMID: 24721538.

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 May;17(5):880-2. doi: 10.3201/eid1705.101939. PubMed PMID: 21529401; PubMed Central PMCID: PMC3321795.

Gesundheitsministerium Brasilien, 27. January 2016.

<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/22032-saude-investigacao-3-670-casos-suspeitos-de-microcefalia-no-pais>

Grard G., Caron M., Mombo I. M., Nkoghe D., Ondo S. M., Jiolle Davy, Fontenille Didier, Paupy Christophe, Leroy Eric. Zika virus in Gabon (Central Africa) - 2007: a new threat from *Aedes albopictus*?. *Plos Neglected Tropical Diseases*, 2014, 8 (2), art. e2681 [6 p.] ISSN 1935-2735

Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, Velez JO, Lambert AJ, Johnson AJ, Stanfield SM, Duffy MR. Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerg Infect Dis.* 2008 Aug;14(8):1232-9. doi: 10.3201/eid1408.080287. PubMed PMID: 18680646; PubMed Central PMCID: PMC2600394.

Marano G, Pupella S, Vaglio S, Liumbruno GM, Grazzini G. Zika virus and the never-ending story of emerging pathogens and transfusion medicine. *Blood Transfus.* 2015 Nov 5:1-6. doi: 10.2450/2015.0066-15. [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID: 26674815.

Marcondes CB, Ximenes MF. Zika virus in Brazil and the danger of infestation by *Aedes (Stegomyia)* mosquitoes. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2015 Dec 22. pii: S0037-86822015005003102. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26689277.

Mlakar J, Korva M, Tul N, Popović M, Poljšak-Prijatelj M, Mraz J, Kolenc M, Resman Rus K, Vesnaver Vipotnik T, Fabjan Vodusek V, Vizjak A, Pižem J, Petrovec M, Avšič Županc T. Zika Virus Associated with Microcephaly. *N Engl J Med.* 2016 Feb 10. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26862926.

Musso D, Nhan T, Robin E, Roche C, Bierlaire D, Zisou K, Shan Yan A, Cao-Lormeau VM, Broult J. Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. *Euro Surveill.* 2014 Apr 10;19(14). pii: 20761. Erratum in: *Euro Surveill.* 2014;19(15):pii/20771. PubMed PMID: 24739982.

Musso D, Roche C, Nhan TX, Robin E, Teissier A, Cao-Lormeau VM. Detection of Zika virus in saliva. *J Clin Virol*. 2015 Jul;68:53-5. doi: 10.1016/j.jcv.2015.04.021. Epub 2015 Apr 29. PubMed PMID: 26071336.

Oliveira Melo AS, Malinger G, Ximenes R, Szejnfeld PO, Alves Sampaio S, Bispode Filippis AM. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016 Jan;47(1):6-7. doi: 10.1002/uog.15831. PubMed PMID: 26731034.

PAHO/WHO. Provisional remarks on the Zika virus infection in pregnant women. [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_topics&view=rdmore&cid=7917&Itemid=41484&lang=en](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=rdmore&cid=7917&Itemid=41484&lang=en)

Petersen LR, Busch MP. Transfusion-transmitted arboviruses. *Vox Sang*. 2010 May;98(4):495-503. doi: 10.1111/j.1423-0410.2009.01286.x. Epub 2009 Nov 25. Review. PubMed PMID: 19951309.

Petersen E, Staples J E, Meaney-Delman D, Fischer M, Ellington SR, Callaghan WM, Jamieson DJ, Clinical Guidance for obstetrical provider, *MMWR*, January 22, 2016, 65(2);30–33

Staples JE, Dziuban EJ, Fischer M, Cragan JD, Rasmussen SA, Cannon MJ, Frey MT, Renquist CM, Lanciotti RS, Muñoz JL, Powers AM, Honein MA, Moore CA. Interim Guidelines for the Evaluation and Testing of Infants with Possible Congenital Zika Virus Infection - United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016 Jan 29;65(3):63-7. doi: 10.15585/mmwr.mm6503e3. PubMed PMID: 26820387.

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 Aug 1;7(8):e2348. doi: 10.1371/journal.pntd.0002348. Print 2013. PubMed PMID: 23936579; PubMed Central PMCID: PMC3731215.