Zika
Zika

Update und Wissenswertes zur Diagnostik

Update et connaissances utiles pour le diagnostic

Julian Schilling, Danielle Gyurech, Zürich

- **Das Zika-Virus wurde erstmals vor 70 Jahren in Uganda aus einem Rhesusaffen isoliert. Es handelt sich um ein RNA-Virus der Familie Flaviviridae, Gattung Flavivirus.**
- **Der wichtigste Grund, warum Zika die Weltöffentlichkeit beschäftigt, ist der Zusammenhang mit der Mikrozephalie von Neugeborenen.**
- **Die Interpretation der Zika-Diagnostik ist nicht banal. Das Zikavirus weist eine sehr kurze virämische Periode auf. Gemessen werden IgM- und IgG-Antikörper. Aufgrund von Kreuzreaktionen ist die Interpolation der Zika-IgM/IgG-Antikörper jedoch schwierig und oft irreführend. Dazu kommt, dass Dengue und andere Flaviviren wie FSME, West-Nil- bis zu Gelbfieber zu falsch positiven Resultaten führen.**
- **Da das Zikavirus auch im Urin und Sperma ausgeschieden wird, eröffnen sich Möglichkeiten für präzisere diagnostische Verfahren.**

- ***Le virus Zika a été isolé pour la première fois voici 70 ans en Ouganda chez un singe Rhésus. Il s'agit d'un virus à ARN de la famille des Flaviviridés, espèce Flavivirus.***
- ***La raison principale pour laquelle le Zika fait l'objet d'un intérêt mondial est le rapport avec la microcéphalie des nouveau-nés.***
- ***L'interprétation du diagnostic du Zika n'est pas quelque chose de banal. Le virus Zika présente une période de virémie très courte. Des anticorps IgM et IgG sont détectés. En raison de réactions croisées, l'interpolation des anticorps IgM/IgG contre Zika est cependant difficile et souvent trompeuse. Il s'ajoute à cela que la dengue et d'autres flavivirus tels que le FSME, West-Nil jusqu'au virus de la fièvre jaune peuvent donner des résultats faussement positifs.***
- ***Étant donné que le virus Zika est également excrété dans l'urine et le sperme, des possibilités de méthodes diagnostiques précises s'ouvrent.***

■ Am 15. Mai 2015 bestätigte das Ministerium für Gesundheit in Brasilien, dass das Zika-Virus (ZIKV) im Land zirkuliere. Fälle wurden in Rio Grande do Norte und den Bahia-Staaten bestätigt [1,2].

Schon am 8. Juni 2015 präsentierte sich der erste importierte und dokumentierte Zikafall in der Schweiz bei uns in der Praxis [3]. Es handelte sich um eine 44-jährige Frau mit einer dreitägigen Geschichte eines grippalen Infekts mit Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Fieber bis 38,6 °C und einer schmerzhaften Schwellung der zervikalen, retroaurikulären, okzipitalen und inguinalen Lymphknoten. Die Symptome traten am 5. Juni auf, fünf Tage nach ihrer Rückkehr von einem zwölftägigen Urlaub in Canoa Quebrada, Staat Ceará, im nordöstlichen Teil von Brasilien. In den kommenden Monaten wurden weltweit zahlreiche Zikafälle registriert.

Zikaerkrankungen sind nichts Neues

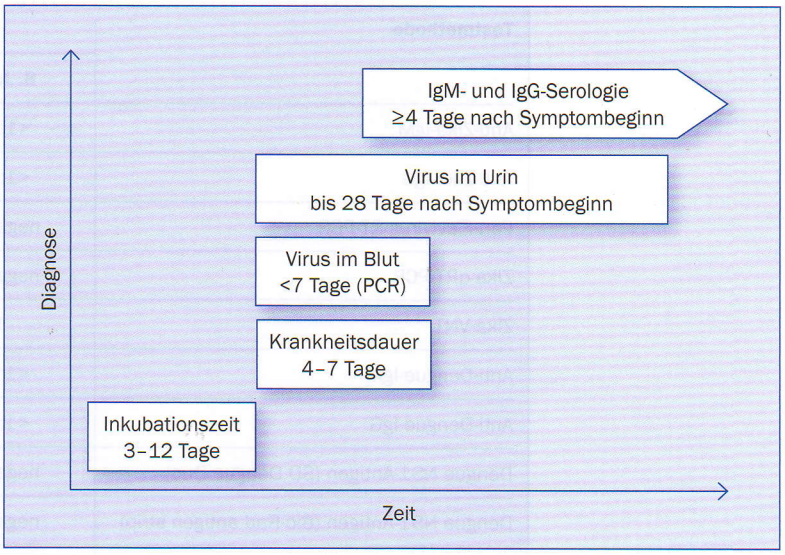
Das Zika-Virus wurde erstmals vor 70 Jahren (1947) in Uganda aus einem Rhesusaffen isoliert [4]. Im Jahr 2007 hat sich Zika zum ersten Mal ausserhalb Afrikas und Asiens ausgebreitet und wurde schon vor über zehn Jahren als aufkommender Keim betrachtet [5]. Es handelt sich um ein RNA-Virus der Familie Flaviviridae, Gattung Flavivirus, das eng mit anderen Flaviviren mit öffentlicher Gesundheitsrelevanz verbunden ist, so z.B. dem Dengue-Virus, dem Zecken-Enzephalitis-Virus, Gelbfieber-Virus oder dem West-Nil-Virus [6]. Vektoren sind die Aedes-aegypti-Mücken, aber auch Aedes albopictus wird als übertragender Mückenvektor vermutet [7]. Etwa 75% der Zikafälle bleiben aufgrund der sehr kurzen Krankheitsdauer und einer sehr milden influenzaähnlichen Symptomatik unerkannt. Allerdings ist das Potenzial, schwerwiegendere Erkrankungen zu verursachen, derzeit noch unbekannt. Neurologische Komplikationen bis zum Guillain-Barré-Syndrom oder plötzliches beidseitiges stumpfes und metallisches Hörvermögen könnten Zika-assoziiert sein [8]. Der wichtigste Grund, warum Zika die Weltöffentlichkeit beschäftigt, ist jedoch der viel diskutierte Zusammenhang mit der Mikrozephalie von Neugeborenen. Es ist allerdings anzumerken, dass die meisten Erkrankungen mit hochfebrilen Zuständen im ersten Trimenon mit einer Mikrozephalie in Verbindung gebracht werden können.

Tab. 1: Testergebnisse

Testmethode	16. Juli 2015	23. September 2015
Anti-Zika-IgM	1:80	1:20
Anti-Zika-IgG	1:2560	1:640
Anti-Dengue-IgM	<1:20	<1:20
Anti-Dengue-IgG	1:2560	1:640
Dengue NS1-Antigen (SD Bioline)	negativ	negativ
Dengue NS1-Antigen (BioRad)	negativ	negativ
Anti-FSME-IgM	<1:20	<1:20
Anti-FSME-IgG	1:1280	1:640
Anti-Gelbfieber-IgM	<1:20	<1:20
Anti-Gelbfieber-IgG	1:1280	1:640
Anti-West-Nil-IgM	<1:20	<1:20
Anti-West-Nil-IgG	1:1280	1:640
Anti-Jap. Enzephalitis-IgM	<1:20	<1:20
Anti-Jap. Enzephalitis-IgG	1:1280	1:640
Anti-Chikungunya-IgM	<1:20	<1:20
Anti-Chikungunya-IgG	<1:20	<1:20

Fall, der in der gleichen Periode 2015 aus Brasilien zurückkehrte, jedoch milde Symptome zeigte. Aufgrund der Kreuzreaktionen konnte damals keine definitive Diagnose gestellt werden. Alle getesteten Flaviviren reagierten. Sicher ist, dass es kein Chikungunya war (Alpha-Virus). In Zukunft werden spezifische Nachweismethoden möglicherweise weltweit zur diagnostischen Routine (z.B. Immunoblot Viramed, EIA Euroimmun).

Abb. 1: Labordiagnostik



Verlauf bei der ersten Patientin

Schon zu Beginn, am 8. Juni, präsentierte die Patientin einen makulopapulösen Hautausschlag und ein rubelliformes Exanthem im Dekolleté, das über fünf Tage anhielt. An Tag 5 der Krankheit entwickelte sie eine sehr schmerzhafte Schwellung der Gelenke mit einer zunehmenden Arthralgie der Handgelenke und Fingergelenke. Blutdruck, Puls, die allgemeine Untersuchung von Herz, Lunge, Abdomen wie auch die neurologischen Untersuchungen waren ohne pathologische Befunde. Die Hämatologie/Blutchemie zeigte auch im Verlauf keine Anomalien. Auch das C-reaktive Protein, Leberfunktionstests und die übrigen Chemiewerte blieben im Verlauf der Krankheit im Referenzbereich. Die oft beschriebene Konjunktivitis zeigte sich nicht. An Tag 13 nach Beginn der Symptome (18. Juni) waren fast alle Beschwerden verschwunden. Die restlichen Rückenschmerzen und Kopfschmerzen dauerten noch zwei Wochen. Danach erholte sich die Patientin vollständig (restitutio ad integrum).

Diagnostik

Zur klinischen Differenzialdiagnostik gehören in erster Linie der grippale Infekt und bei Reiserückkehrern aus Risikogebieten der notfallmässige Ausschluss einer Malaria tropica. Des Weiteren kommt differenzialdiagnostisch ein Denguefieber oder ein Chikungunyafieber in Frage. Das Zikavirus weist eine sehr kurze virämische Periode während der ersten drei bis fünf Tage nach Beginn der Symptome auf [9]. Innerhalb dieser Zeit präsentieren sich die wenigsten Fälle in der Praxis. Gemessen werden IgM- und IgG-Antikörper **(Abb. 1).** Aufgrund von Kreuzreaktionen ist die Interpolation der Zika-IgM/IgG-Antikörper jedoch schwierig und oft irreführend. Dazu kommt, dass nicht nur Dengue zu falsch positiven Resultaten führt, sondern auch andere Flaviviren wie FSME, West-Nil- bis zu Gelbfieber oder sogar Impfungen gegen Flaviviren (FSME/Gelbfieber). Ein anderer Fall zeigte gegen alle Flaviviren nachweisbare Antikörper **(Tab. 1).** In diesem Fall gelang der Nachweis von spezifischen Zika-Antikörpern erst nach einem Jahr, nachdem entsprechende Testmethoden verfügbar wurden.

Vor zwei Jahren konnten spezifische Antikörpertests (z.B. der indirekte Immunfluoreszenztest) nur von hochspezialisierten Labors angeboten werden. In unserem ersten Fall zeigten sich nach drei Tagen noch keine spezifischen Antikörper gegen Zikavirus, jedoch eine Zika-Serokonversion nach elf Tagen und keine Antikörper gegen andere Flaviviren oder Chikungunya **(Tab. 2)** [3].

Ausweg aus der kritischen Situation

Da das Zikavirus bekanntlich auch im Urin und im Sperma ausgeschieden wird, eröffnen sich möglicherweise für die Zukunft präzisere diagnostische Verfahren. Erste Studien zeigen vielversprechende Resultate (noch nicht veröffentlicht). ZIKV-PCR aus Urin und

Tab. 2: Testergebnisse

Testmethode	Serologische und virologische Daten 2015			
	8. Juni	11. Juni	17. Juni	1. Juli
Anti-Zika-IgM	<1:20	1:1280	1:1280	1:640
Anti-Zika-IgG	<1:20	1:320	1:2560	1:2560
Pan-Flavivirus-RT-PCR	negativ	ND	ND	ND
Zika-qRT-PCR	negativ	ND	ND	ND
Zika-VNT	ND	ND	ND	1:2560
Anti-Dengue-IgM	<1:20	<1:20	<1:20	<1:20
Anti-Dengue-IgG	<1:20	<1:20	1:80	1:80
Dengue NS1-Antigen (SD Dengue Duo)	negativ	stark positiv	stark positiv	schwach positiv
Dengue NS1-Antigen (Bio-Rad antigen strip)	negativ	negativ	negativ	negativ
Dengue NS1-Antigen (Bio-Rad Platelia EIA)	negativ	negativ	negativ	negativ
Dengue-RT-PCR	negativ	negativ	negativ	ND
Dengue-VNT	ND	ND	ND	<1:20
Anti-FSME-IgM	ND	<1:20	ND	<1:20
Anti-FSME-IgG	ND	<1:20	ND	<1:20
FSME-VNT	ND	ND	ND	<1:20
Anti-Gelbfieber-IgM	ND	<1:20	ND	<1:20
Anti-Gelbfieber-IgG	ND	<1:20	ND	<1:20
Anti-West-Nil-IgM	ND	<1:20	ND	<1:20
Anti-West-Nil-IgG	ND	<1:20	ND	<1:20
Anti-Jap. Enzephalitis-IgM	ND	<1:20	ND	<1:20
Anti-Jap. Enzephalitis-IgG	ND	<1:20	ND	<1:20
Anti-Chikungunya-IgM	<1:20	<1:20	<1:20	<1:20
Anti-Chikungunya-IgG	<1:20	<1:20	<1:20	<1:20

Serumtiter (Indirektes Immunfluoreszenz-Assay) <1:20 galten als negativ; Serumtiter (Virus-Neutralisationstest, VNT) <1:20 galten als negativ; NS1 = Non-structural Protein; SD Dengue Duo = NS1-Antigen und IgG/IgM; ND = «not done» (nicht durchgeführt)

Serum ist bei manchen Labors jedoch bereits Routinediagnostik **(Abb. 1).**

Schwangerschaft

Bisher soll bei einem Schwangerschaftswunsch nach einem Aufenthalt in einem Zikagebiet zur Sicherheit immer noch sechs Monate verhütet werden. Für Paare, die eine Schwangerschaft planen, oder Schwangere, die sich in den vergangenen sechs Monaten in einem potenziellen Zikagebiet aufgehalten haben, stellt sich oft die Frage, ob eine möglicherweise unerkannte oder auch manifeste Zikainfektion stattgefunden hat. Seit etwa acht Monaten sind spezifischere Zika-Assays für die Serotypisierung möglich. Diese sind insbesondere bei negativen PCR-Resultaten in subakuten oder späteren Stadien sehr wichtig, weil sie eine Diagnose ermöglichen. Die spezifischeren Tests sind noch sehr neu. In den kommenden Monaten wird jedoch die Zikadiagnostik mit grosser Wahrscheinlichkeit wesentlich genauer.

Kritische Interpretation der Datenlage

Angesichts der doch nicht ganz banalen Interpretation der Zika-Diagnostik lassen die publizierten Zahlen der Zikafälle aus den verschiedenen Weltregionen aufhorchen. Wurden jeweils lediglich IgG-Antikörper gemessen oder gelang der Virusnachweis? Spezifische Zika-Antikörper konnten zur Zeit der grossen Zikaepidemien noch gar nicht routinemässig festgestellt werden. Aufgrund des Fehlens von Antigentests

in Entwicklungsländern (wie auch z.T. in entwickelten Staaten) bleiben wohl noch einige Zeit Fragen offen. Dazu kommt die aktuelle Situation in Brasilien: Gemäss dem brasilianischen Gesundheitsministerium sind dieses Jahr schon in sieben Bundesstaaten Gelbfieberfälle mit Todesfolge aufgetreten. Die Patienten zeigen anfänglich, ähnlich wie bei Zika, Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen. Da es sich auch um Flaviviren handelt, wäre die Möglichkeit einer Differenzierung heute besonders wichtig. Es stellt sich ausserdem die Frage, ob es bei der grossen Zikaepidemie tatsächlich immer Zikafälle waren.

Danksagung: *Für die Durchsicht des Manuskripts und die persönliche Kommunikation bei dessen Erstellung bedanken sich die Autoren bei Dr. med. M. Dobec, medica, Medizinische Laboratorien Dr. F. Käppeli, Zürich*

Literatur:

1. Ministério da Saúde, Brasilien: Portal da Saúde Nota à Imprensa Confirmação do Zika Vírus nein Brasil. Auf Portugiesisch. [Zugegriffen am 19. Mai 2015].
2. Zanluca C, et al.: First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz 2015 Jun; 110(4): 569–572.
3. Gyurech D, et al.: False positive dengue NS1 antigen test in a traveller with an acute Zika virus infection imported into Switzerland. Swiss Med Wkly 2016; 146: w14296.
4. Dick GWA, Küche SF, Haddow AJ: Zika virus. I. Isolations and serological specificity. Trans R Soc Trop Med Hyg 1952; 46: 509–520.
5. Hayes EB: Zika virus outside Africa. Emerg Infect Dis 2009; 15: 1347–1350.
6. Pierson TC, et al. (Hg.): Fields virology. 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2013; 747–794.
7. Wong PS, et al.: Aedes (Stegomyia) albopictus (Skuse): a potential vector of Zika virus in Singapore. PLOS Negl Trop Dis 2013; 7(8): e2348.
8. Tappe D, et al.: Acute Zika virus infection after travel to Malaysian Borneo, September 2014. Emerg Infect Dis 2015; 21(5): 911–913.
9. Lanciotti RS, et al.: Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. Emerg Infect Dis 2008; 14(8): 1232–1239.

Dr. med. Danielle Gyurech
Reise- und tropenmedizinische Praxis Travel Clinic
Forchstrasse 92
8008 Zürich
med@travelclinic.ch

PD Dr. med. Julian Schilling
Reise- und tropenmedizinische Praxis Travel Clinic
Forchstrasse 92
8008 Zürich
med@travelclinic.ch