

VIRO-NEWS

Juli 2016 | Ausgabe 7

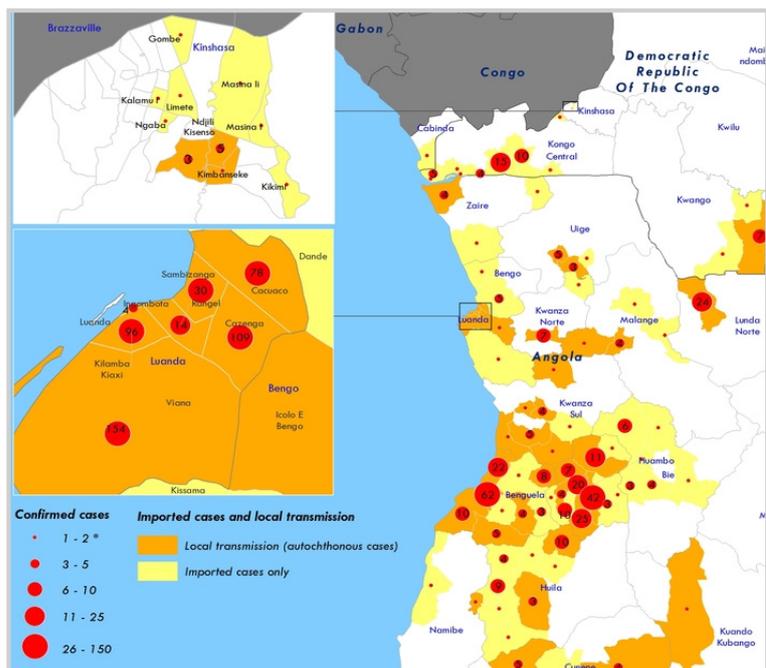
Aktuelles – Gelbfiebersausbruch in Angola

Im Dezember 2015 gab es erste Berichte von Gelbfieberfällen in Angola. Am 21. Januar wurde offiziell der Ausbruch bestätigt. Zum 8.2.2016 gab es schon 164 Verdachtsfälle sowie 37 Todesfälle, die meisten in der Provinz Luanda in der 6.542.944 Einwohner leben (Wikipedia). Die WHO entsandte Experten in die Region, am 2.2. wurde eine große Impfkampagne gestartet. Gelbfiebereizoren gehören wie Zika-, Dengue- und FSME-Viren zur Familie der Flaviviren und werden durch Mücken der Species *Aedes* und *Haemagogus* übertragen. Nach einer Inkubationszeit von 3-6 Tagen kommt es zu einer grippalen Sympto-

matik mit Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen sowie Übelkeit und Erbrechen. Die Symptome gehen nach 4-6 Tagen zurück. Bei einem Teil der Patienten entwickelt sich eine zweite Krankheitsphase, in der es zu einem erneuten Fieberanstieg, einer akuten Hepatitis („Gelb“-Fieber) und Niereninsuffizienz sowie Blutungen aus den Schleimhäuten und dem Gastrointestinaltrakt kommt. Die Sterblichkeit dieser toxischen Phase liegt bei 50%, wenn keine frühe intensivmedizinische Betreuung stattfindet. Die Diagnose kann in der frühen Infektionsphase durch eine PCR aus Blut, bei Auftreten der zweiten Phase nur noch

durch den Antikörpernachweis gestellt werden.

In Uganda sind die Überträgermücken stark verbreitet, die Bevölkerung ist zu größten Teilen nicht immun. Geimpft sind nur Kinder ab dem Jahrgang 2008 sowie Erwachsene mit Reisedokumenten. Nach dem neuesten Stand (17.6.) sind in Uganda 3625 Verdachtsfälle und 357 Todesfälle registriert, inzwischen ist die Epidemie auch in der benachbarte Republik Kongo angekommen, dort wurden zuletzt 1.798 Ver-



In dieser Ausgabe

Aktuelles

» Gelbfieber-Ausbruch in Angola

Update

» Update Zikavirus

Für Sie gelesen

» Neue Norovirus-Varianten

+++ Aktuelle Meldungen aus der Virologie +++

» HEV-Infektionen

Universitätsklinikum Freiburg
 Institut für Virologie
 Hermann-Herder-Str. 11 | 79104 Freiburg
 Verantwortlich für Inhalt und Redaktion:
 Dr. med. D. Huzly | Prof. Dr. med. M. Panning

Layout: Jürgen Brandel

dachtsfälle sowie 85 Todesfälle gemeldet. Sorgen bereitet der WHO die persistierende Transmission trotz Verabreichung von inzwischen 18 Mio Impfdosen. Zudem wird inzwischen befürchtet, dass es zu einer Knappheit an Impfstoff kommen könnte. Seit dem April 2013 wird nur noch eine Dosis der Impfung für einen lebenslangen Impfschutz empfohlen, bei Ländern, in denen es eine Gelbfieber-Impfpflicht für die Einreise gibt, darf die Impfung jedoch nicht länger als 10 Jahre zurückliegen.

Quellen: www.who.int; www.cdc.gov

Update - Zikavirus

Im Juli 2015 berichteten wir über einen Zikavirus-Ausbruch in Brasilien. In der Folge kam es zu einer massiven Ausbreitung dieser Flavivirus-Infektion über den gesamten südamerikanischen Kontinent, Mittelamerika und die Karibik. Aufgrund der schnellen Ausbreitung und auf der Grundlage von Meldungen von schweren Geburtsdefekten sowie einer Häufung von Fällen mit Guillain-Barré-Syndrom erklärte die WHO am 1.2.2016 den „Öffentlichen Gesundheitsnotstand internationalen Ausmaßes“. Trotz der großen Anzahl an Publikationen sind noch viele Fragen offen. Hier eine kurze Zusammenfassung der gesicherten Daten.

1. Übertragung. Zikaviren werden durch Mückenstiche übertragen. Als gesicherte Überträgermücken gelten bestimmte *Aedes*-Arten, vor allem *Aedes aegypti*, die Gelbfiebertmücke. Für andere Mücken ist die Vektorkompetenz (die Fähigkeit, das Virus zu vermehren und dann über die Speicheldrüse auf andere Wirte zu übertragen) nicht sicher bewiesen. Selbst bei *Aedes aegypti* sind nicht alle Stämme gleichermaßen kompetent. Neben der Übertragung durch Mücken kommt es auch in seltenen Fällen zu einer Mensch-zu-Mensch-Übertragung durch Sexualverkehr sowie durch Bluttransfusionen. In Epidemie-Gebieten können zeitweise bis zu

2% der Blutprodukte Zikavirus-RNA enthalten. Die sexuelle Übertragung wurde bislang nur im Rahmen von akuten Infektionen nachgewiesen.

2. Symptome. Etwa 20% der Personen, die im Rahmen von epidemischen Ausbrüchen seropositiv gemessen wurden, geben Symptome an, die mit einer Zikavirusinfektion vereinbar sind. Die Rate an asymptomatischen Infektionen wird jedoch möglicherweise überschätzt, da die verwendeten IgG-Teste kreuzreaktiv mit anderen vorkommenden Flaviviren sind. Die Inkubationszeit beträgt 3-12 Tage. Am häufigsten kommt es dann zu Fieber, Gelenk- und Glieder-

Update Zika - Fortsetzung

schmerzen, Stirnkopfschmerzen, Konjunktivitis und einem stark juckenden Hautausschlag, der auch Hände und Füße nicht ausspart. Eine Schwellung der Knöchelgelenke wird häufig beschrieben. In einigen Fällen wurde auch über gastrointestinale Symptome berichtet. Im Gegensatz zu Dengue- und Chikungunya-Fieber sind Thrombo- und Leukopenie selten (1,2)

3. Komplikationen. Der Verlauf der Infektion ist vergleichsweise leicht. Es wurde über 3 Todesfälle im Zusammenhang mit Zika berichtet, die Evidenz für die Assoziation ist aber zweifelhaft. Gesicherte Komplikationen betreffen nahezu ausschließlich das Nervensystem. Berichtet wurde über Myelitis, Meningitis, Enzephalitis im direkten Zusammenhang sowie eine mögliche Assoziation mit dem Guillain-Barré Syndrom. In einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie aus Polynesien wurden bei fast allen GBS-Patienten, aber nur bei der Hälfte der Kontrollgruppe, Zikavirusantikörper nachgewiesen. Der Verlauf des GBS nach Zikavirus-Infektion ist meistens gutartig, in mehr als der Hälfte der Fälle waren die Lähmungen nach 3 Monaten rückläufig oder verschwunden. Die Pathogenese des GBS nach Zikavirusinfektion ist noch unklar, eine direkte Neuropathogenität wird diskutiert (1,3).

4. Vertikale Übertragung während der Schwangerschaft. Die Möglichkeit der intrauterinen Übertragung von Zikaviren während der Schwangerschaft gilt als gesichert. Unklar bleibt

jedoch, wie häufig es zur Übertragung kommt, wie oft kongenitale Schädigungen vorkommen und zu welchem Zeitpunkt der Schwangerschaft das Risiko am höchsten ist. Gesichert sind bisher nur wenige Fälle, bei denen die Kinder jedoch schwer geschädigt waren bzw. gestorben sind. In diesen Fällen wurde Virus-RNA in hohen Mengen im Fetus, vor allem im ZNS, nachgewiesen und die Infektion der Mutter hatte im ersten Trimenon stattgefunden.

In Kolumbien wurden über 1000 Schwangere mit gesicherter Zikavirus-Infektion beobachtet, bei ca. 600 Frauen, die sich im letzten Trimenon infiziert hatten, kam es in keinem Fall zu neurologischen Auffälligkeiten des Kindes. Von Januar bis April 2016 wurden 50 Verdachtsfälle von Mikrozephalie gemeldet, 24 ließen sich bestätigen. Bei 4 dieser Kinder konnte eine Zikavirus-Infektion nachgewiesen werden, in allen anderen Fällen war die Mikrozephalie durch andere Infektionen verursacht oder hatte genetische Gründe (4).

Diagnostik. Die akute Infektion kann durch den Nachweis von Virus-RNA im Blut, Urin und Speichel festgestellt werden. Im Urin kann das Virus über einen längeren Zeitraum (z.T. länger als 4 Wo.) nachgewiesen werden, im Serum nur sehr kurz. Es wird daher empfohlen, immer auch eine Urinprobe ins Labor zu schicken. IgM-Antikörper werden 3-5 Tage, IgG-Antikörper ca. 10 Tage nach Symptombeginn positiv. Die meisten An-

tikörperteste haben eine starke Kreuzreaktivität mit anderen Flaviviren (Dengue-, Gelbfieber-, FSME-Viren). Der in unserem Labor verwendete ELISA hat zumindest für aus Deutschland stammende Personen nach Gelbfieber- oder FSME-Impfung sowie mit akuter Denguevirusinfektion eine hohe Spezifität gezeigt, so dass wir eine durchgemachte ZIKA-Virusinfektion mit relativ großer Sicherheit ausschließen oder belegen können (5).

Therapie. Es steht keine spezifische antivirale Therapie zur Verfügung.

Prophylaxe. Die beste Prophylaxe ist ein guter Mückenschutz. Die Gelbfiebertmücke ist tagaktiv. Wichtig ist daher, auch tagsüber Mückenschutz aufzutragen. Die beste Schutzwirkung bieten Mittel mit den Inhaltsstoffen DEET, Picaridin und dem Öl des Zitroneneukalyptus (nur als Repellent, nicht das reine Öl!). Schwangeren wird momentan empfohlen, auf Reisen in die Hauptendemie-Gebiete zu verzichten. Eine aktuelle Verbreitungskarte kann auf www.CDC.gov eingesehen werden (6).

Quellen: (1) Abelardo et al. *BRAIN* 2016, Advance Access June 29, 2016. (2) Musso et al. *Clinical Microbiology Reviews*, July 2016. (3) Cao-Lormeau et al. *Lancet*. 2016 Apr 9;387(10027):1531-9; (4) Pacheco et al., *NEJM* June 15, 2016. (5) Huzly et al. *Euro Surveill*. 2016 Apr 21;21(16) (6) www.cdc.gov

Für Sie gelesen – Neue Norovirus-Varianten

Noroviren sind die häufigste Ursache für akute Gastroenteritiden. Sie werden in 7 Genogruppen unterschieden, aber nur Viren der Genogruppen I, II und IV sind humanpathogen. Die Genogruppen werden weiter in Genotypen unterteilt, von denen schon mehr als 30 beschrieben sind. Noroviren sind extrem variabel. Insbesondere der Genotyp II.4 verändert sich ständig, es entstehen wie bei Influenzaviren Driftvarianten, die sich um teilweise mehr als 5% unterscheiden und alle 2-4 Jahre pandemische Ausbrüche verursachen. In Taiwan wurde über mehrere Jahre hinweg bei Kindern mit Gastroenteritis nach Noroviren geschaut. Die Nachweisrate lag in den Jahren 2006-2007 bei ca. 25% und stieg in den Jahren 2010-2012 auf 46%. Die Fälle aus den Jahren 2011-12 unterschieden sich klinisch von den Fällen aus 2006-2007, indem sie vermehrt hohes Fieber

und blutige Diarrhoen verursachte. So hatten 63% der Kinder Fieber und über die Hälfte der Fälle Fieber >39°C. Makroskopisch Blut im Stuhl war bei 11% (1% in 2006-2007), okkultes Blut bei weiteren 22% (5% in 2006-2007). Hingegen kam es bei den Infektionen 2006-2007 gehäuft zu Fieberkrämpfen (16,7% vs. 8,9%). Bei den Laborwerten fiel ein durchschnittlich höheres CRP bei den Infektionen 2011-2012 auf (MW 26,1 vs. 9 mg/l). Aufgrund der genannten Symptome ist eine klinische Unterscheidung zu bakteriellen Diarrhoen nicht möglich. Die Sequenzierung zeigte, dass verschiedene Varianten des Genotyps II.4 2012 nachzuweisen waren (1). Genotyp II.4 2012 Varianten sind auch in Deutschland die häufigsten Auslöser von Ausbrüchen (2). Es wurde bislang jedoch nicht untersucht, ob auch hierzulande gehäuft blutige Diarrhoen mit Fieber auftreten. Außerdem konnte im RKI im Jahr

2015 erstmals der neue Genotyp GII.17 nachgewiesen werden, der aus Ausbrüchen in USA und Japan bekannt ist. In China ist dies inzwischen der prädominante Genotyp. Von dem neuen Genotyp scheinen häufiger Erwachsene betroffen zu sein. Auch aus anderen europäischen Ländern werden Ausbrüche mit Genotyp II.17 gemeldet. Klinisch verlaufen die Infektionen mit Genotyp II.17 mit den typischen Symptomen. Diagnostisch bereiten diese neuen Stämme bei den Antigen-Nachweissystemen Probleme. Die molekularen Nachweismethoden können sie aber sicher nachweisen und sollten daher immer das Standardverfahren sein.

Quellen: (1) Chen et al, *Journal of Medical Microbiology* (2015), 64, 544–550 (2) *Epidemiologisches Bulletin*, 23, 13. Juni 2016

✦ ✦ ✦ Aktuelle Meldungen aus der Virologie ✦ ✦ ✦

In den vergangenen Wochen wurden kurz hintereinander 3 akute Hepatitis-E-Virusinfektionen diagnostiziert. Es gelang jedoch nicht, eine gemeinsame Quelle für die Infektionen auszumachen. HEV wird insbesondere durch Leber- und Blut-haltige Fleischprodukte, die nicht durcherhitzt wurden, sowie häufig auch durch Muscheln übertragen. In England konnte gezeigt werden, dass auch abgepackte Wurstwaren aus dem Supermarkt HEV-RNA enthalten können und damit als wahrscheinliche Infektionsquelle in Frage kommen (mündliche Auskunft). Der Verlauf der HEV-Infektion

ist sehr variabel. Insbesondere neurologische Symptome werden häufig in Assoziation beschrieben (*Annals of Hepatology*, September-October, Vol. 11 No.5, 2012: 618-622) Die Diagnose erfolgt durch eine Kombination aus serologischen und molekularen Testen aus Serum und Stuhl.