

Clinical Letter

Zika-Virus – cave auch in Deutschland! Kasuistik und Diskussion der Übertragungswege

Zika virus in Germany: case report and possible routes of transmission

DOI: 10.1111/ddg.13503

English online version on Wiley Online Library

Sehr geehrte Herausgeber,

wir berichten über zwei Fälle von aus der Karibik nach Deutschland importierten Zika-Virus-Infektionen. Ein 57-jähriger Patient (Fall 1) und eine 53-jährige Patientin (Fall 2) stellten sich aufgrund eines akut aufgetretenen kleinfleckigen Exanthems in unserer Sprechstunde vor. Das monogame Ehepaar hatte einen siebentägigen Urlaub auf St. Barth in der Karibik verbracht und war dort von zahlreichen Mücken gestochen worden. Einen Tag nach Rückkehr traten bei dem männlichen Patienten starke Kniegelenksschmerzen auf, kurz darauf Fieber bis 40°C. Das juckende Exanthem (Abbildung 1) hatte sich drei Tage nach Beginn der ersten Beschwerden entwickelt. Bei der weiblichen Patientin trat eine ähnliche Symptomatik 24 Stunden später auf. Sie litt ebenfalls unter Muskel- und Gelenkschmerzen, hohem Fieber, einem Exanthem sowie Bulbusschmerzen und Konjunktivitis.

Die erste Blutanalyse erfolgte drei Tage nach Symptombeginn. Dabei zeigten sich lediglich bei Fall 1 erhöhte Monozyten, ein erhöhtes CRP sowie ein erhöhter Dengue-Virus-Antikörper Titer des Typs IgG von 1,1 (Normwert < 0,9). Die serologischen Untersuchungen (IgG und IgM) auf Chikungunya-, Mayaro- und Zika-Virus waren unauffällig ebenso wie die Antikörper auf Dengue-V-Virus des Typs IgM.

Bei Fall 2 zeigten sich ebenfalls leicht erhöhte Monozyten, verminderte Leukozyten sowie eine Verminderung der absoluten Lymphozytenzahl. Es fanden sich zudem erhöhte Antikörper des Typs G auf Dengue-Virus von 1,9. Das sehr sensitive Denguevirus-NS1-Antigen war bei beiden Patienten negativ (< 0,8, Normwert < 0,9).

Bei klinischem Verdacht auf ein Virusexanthem empfehlen wir eine symptomatische Therapie mit Antiphlogistika, körperliche Schonung sowie Antihistaminika bei Bedarf. Differenzialdiagnostisch kommen bei den Symptomen Exanthem, Fieber und Kopfschmerzen nach einer Reise in die Tropen folgende Erkrankungen in Betracht: Dengue-Virus, Chikungunya-Virus, Leptospirose, Typhus, HIV-Primärinfektion [1].

Die Kontrolluntersuchungen nach vier Wochen zeigten in beiden Fällen eine Normalisierung des Differenzialblutbildes sowie einen Anstieg der zuvor bereits vorhandenen Dengue-Virus-IgG: Fall 1: 1,1 auf 5,5 (Positiv ab 0,9) und Fall 2: 1,9 auf 5,0.

In beiden Fällen blieb Dengue-NS1-AG negativ. Es kam zudem bei beiden Patienten zu einem Antikörperanstieg der Zika-Virus-Antikörper im Enzymimmunoassay: Fall 1: IgG: < 0,8 auf 2,2 IgM: 0,8 (positiv ab 0,8), Fall 2: IgG: < 0,8 auf 1,4 IgM: 2,0.

Somit kam es in beiden Fällen zur Serokonversion. Diese ist 7–10 Tage nach der Infektion zu erwarten und stellt eine diagnostische Lücke dar. Die Reaktion der Dengue-Virus-IgG-Antikörper wurde als Mitreaktion bei akuter Zika-Virus Infektion interpretiert. Bei der Kontrolluntersuchung vier Wochen später berichteten beide Patienten, dass Exanthem sowie Gelenk- und Bulbusschmerzen nach einer Woche abgeklungen seien, das Fieber bereits nach 2–3 Tagen.

Unser Fallbericht schildert eindrücklich den Verlauf einer in den Tropen erworbenen Zika-Virus-Infektion. Seit



Abbildung 1 Patient 1 mit brennendem makulopapulösem Exanthem, drei Tage nach Beginn der Beschwerden.



Abbildung 2 Hinweis aus dem Hotel auf die Zika-Virus-Gefahr.

2013 gab es einen Anstieg der Zika-Virus-Infektionen in Brasilien, Südost-Asien, Polynesien, Florida, Pazifik Regionen und auf einigen Karibikinseln [2]. St. Barth ist ein bekanntes Endemie Gebiet (Abbildung 2).

Das Zika-Virus gehört zur Familie der Flaviviren. Die Übertragung erfolgt zumeist durch Mücken der Gattung Aedes. Jedoch kann es auch pränatal auf den Fötus sowie sexuell übertragen werden. Die Inkubationszeit beträgt 3–12 Tage. Die Zika-Virus-Infektion verläuft in 80 % der Fälle asymptomatisch. Zwanzig Prozent der Infizierten zeigen Symptome wie Fieber über 38°C, Kopfschmerzen, Konjunktivitis, makulopapulöses Exanthem, Erschöpfungszustände und

Gelenkschmerzen [1]. Der Krankheitsverlauf ist in der Regel nach 2–7 Tagen selbstlimitierend.

Bei entsprechender Reiseanamnese in einem Endemiegebiet und typischer Symptomatik kann die Diagnose entweder durch den direkten Nachweis der viralen RNA oder durch den indirekten Nachweis von Antikörpern erfolgen. Das Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin empfiehlt bei Verdacht auf Zika folgendes diagnostische Vorgehen: bis zum 7. Tag nach Symptombeginn die PCR aus EDTA-Blut und zusätzlich Urin, vom 8.–27. Tag nach Symptombeginn die Serologie aus der Serumprobe sowie zusätzlich eine PCR aus Urin oder EDTA-Vollblut und nach mehr

als 28 Tagen nach Symptombeginn nur noch die Serologie aus der Serumprobe. Rückkehrer aus Epidemiegebieten bei fehlenden Symptomen sollten eine serologische Untersuchung (IgM- und IgG- Nachweis aus Serum) vornehmen lassen, wenn sie schwanger sind oder die Sexualpartnerin schwanger ist [3].

Es sollten parallel zur Differenzialdiagnose IgG- und IgM Antikörper gegen Dengue-, Chikungunya- und Zika-Virus mittels ELISA oder indirekter Immunfluoreszenz bestimmt werden. Die Interpretation der Ergebnisse kann, wie auch in unserer Kasuistik, durch die enge Verwandtschaft der Flaviviren Schwierigkeiten bereiten, da Kreuzreaktionen der spezifischen Antikörper auftreten. Eine akute Dengue-Virus-Infektion konnte jedoch durch den negativen Nachweis des hoch spezifischen NS1-Antigens ausgeschlossen werden. Bei zurückliegendem Kontakt mit anderen Flaviviren kann die IgM-Antwort verzögert sein oder vollständig ausbleiben. Der Titeranstieg des IgG nach vier Wochen beweist daher die akute Zika-Virus-Infektion nach zurückliegendem Kontakt mit einem anderen Flavivirus, in unserem Fall sehr wahrscheinlich Dengue-Virus.

Bereits 2013 wurde erstmalig kasuistisch von einer aus Thailand nach Deutschland importierten Zika-Virus-Infektion berichtet [4]. Auch hier konnten positive Dengue-Virus-Antikörper nachgewiesen werden. Die Autoren betonen, dass diese Kreuzreaktionen vor allem dann auftreten, wenn die Patienten bereits Kontakt zu anderen Flaviviren hatten.

Die Hauptgefahr der Zika-Virus-Infektion liegt in der pränatalen Übertragung der Infektion auf den Fötus. Untersuchungen an amerikanischen Frauen mit laborchemischem Nachweis einer Zika-Virus-Erkrankung während der Schwangerschaft zeigten eine ausgeprägte Häufung an Gehirnmissbildungen wie Mikrozephalien, Neuralrohrdefekten und andere Missbildungen des zentralen Nervensystems [5]. Die Kausalität zwischen pränataler Zika-Virus-Infektion und Fehlbildungen im zentralen Nervensystem wird in zahlreichen weiteren Publikationen betont [6].

Desai et al. gehen in ihrer aktuellen Veröffentlichung auf die durch das Zika-Virus verursachten zellulären Schäden ein [7]. Sie diskutieren inwieweit vorangegangene Flavivirus-Infektionen protektiv wirken und die Dauer der Zika-Virus-Exposition eine Rolle spielen könnten. Die genetische Vielfaltigkeit der unterschiedlichen Zika-Virus-Populationen (Brasilien, Asien, Afrika) bereitet bei der Erforschung der Übertragungswege und der Auswirkungen auf Zellebene weitere Schwierigkeiten.

Im April 2016 berichtete Mansuy im Lancet über die starke Anreicherung der Virus-RNA im Sperma. Dies ließ ihn schlussfolgern, dass schwangere Frauen in Zika-Endemiegebieten sich nicht nur vor Mückenstichen schützen sollten, sondern auch während der Schwangerschaft vor dem infektiösen Virus im Sperma ihres Partners [8].

Moreira et. al veröffentlichten im Januar 2017 eine systematische Übersicht über sexuell erworbene Zika-Virus-Infektionen [9]. Der Weg der sexuellen Übertragung umfasst neben ungeschütztem Vaginalverkehr (96,2 %) auch Oral- (18,5 %) und Analverkehr (7,4 %). Die durchschnittliche Dauer zwischen der vermuteten sexuellen Übertragung und dem Auftreten der ersten Symptome betrug 13 Tage. Zika-RNA konnte in einem Fall noch 188 Tage nach den ersten Symptomen im Sperma isoliert werden, infektiöse Viren konnten noch bis zu 69 Tage nach dem Beginn der Beschwerden isoliert werden.

Kuna und Gajewski betonen, dass der Nachweis von Virus-RNA nicht bedeuten muss, dass die Virusmenge auch ausreicht, um infektiös zu sein [10]. In ihrem Artikel „*Prevention of sexual transmission of Zika Virus*“ empfehlen sie analog den WHO-Empfehlungen: Schwangere Frauen sollen entweder mit Kondomen verhüten oder abstinente bleiben. Paaren mit Kinderwunsch wird empfohlen nach Reisen in Zika-Gebiete sechs Monate bis zur Zeugung abzuwarten. Sexualpartner von schwangeren Frauen, welche in ein Zika-Endemiegebiet gereist sind, sollten während der gesamten andauernden Schwangerschaft Kondome verwenden oder sexuell enthalten sein [10].

Zika-Viren stellen zudem einen Auslöser für das Auftreten des postinfektiösen Guillain-Barré-Syndrom dar. Es konnte gezeigt werden, dass es in von Zika-Virus betroffenen Ländern parallel zur Zika-Virus-Epidemie zu einer Zunahme des Auftretens der reversiblen Lähmungen gekommen ist [11]. Dies wurde aktuell durch eine Publikation in *JAMA Neurology* bestätigt. Brasilianische Ärzte fanden heraus, dass sich die Inzidenz der schweren neuroinflammatorischen Erkrankung nach Ausbruch des Zika-Virus versechsfacht hatte. Dreiundneunzig Prozent der Guillain-Barré-Syndrom-Patienten waren Zika-positiv [12].

Unsere Kasuistik soll hinsichtlich in den Tropen erworbener Erkrankungen sensibilisieren. Es sollte in der Anamnese bei entsprechenden Symptomen stets nach Fernreisen gefragt werden. Probleme bereitet die Diagnostik auch deshalb, weil in Deutschland die Erfahrung mit diesen Infektionskrankheiten und der Interpretation der Laborwerte noch fehlt.

Auch wenn die Zika-Virus-Infektion nicht kausal behandelbar, bei Nichtschwangeren relativ ungefährlich und selbst ausheilend ist, so besteht die Gefahr jedoch in der perinatalen und sexuellen Übertragbarkeit. Jedoch sollte betont werden, dass Schätzungen aus dem Jahr 2016 davon ausgehen, dass lediglich 3 % der Zika-Infektionen durch sexuelle Übertragung erfolgten [13]. Aktuell werden in den USA klinische Studien zu Impfstoffen durchgeführt. Bis zu deren Zulassung ist es entscheidend, durch entsprechende Schutzmaßnahmen die Übertragung zu verhindern. Paaren mit Kinderwunsch wird empfohlen nach Reisen in Zika-Gebiete sechs Monate bis zur Zeugung abzuwarten [10].

Im September 2017 wurden erstmals auch in Karlsruhe Tigermücken in der Nähe eines Containerbahnhofes nachgewiesen, somit ist die Aedes-Mücke nun endgültig in Deutschland angekommen [14].

Interessenkonflikt

Keiner.

Q1 **Laura Pohl, Christian Raulin, Sabine Raulin**

MVZ Dres. Raulin und Kollegen GbR, Kaiserstr. 104, 76133 Karlsruhe

Korrespondenzanschrift

Prof. Dr. med. Christian Raulin
 MVZ Dres. Raulin und Kollegen
 Kaiserstraße 104
 E-Mail: info@raulin.de

Literatur

- 1 Tjandra AT, Ehrchen J, Broekaert S, Sunderkötter C. Dengue fever and the differential diagnoses of rash, fever, and headache following travel to the tropics. *J Dtsch Dermatol Ges* 2017; 15(1): 82–5.
- 2 Petersen LR, Jamieson DJ, Honein MA. Zika Virus. *N Engl J Med* 2016; 375(3): 294–5.
- 3 Diagnostikempfehlungen des Bernhard-Nocht-Instituts für Tropenmedizin. Available from: <https://www.bnitm.de/>

- 4 Tappe D, Rissland J, Gabriel M et al. First case of laboratory-confirmed Zika virus infection imported into Europe. *Euro Surveill* 2014; 30: 19(4) pii: 20685.
- 5 Honein MA, Dawson AL, Petersen EE et al. Birth defects among fetuses and infants of US women with evidence of possible Zika virus infection during pregnancy. *JAMA* 2017; 317(1): 59–68.
- 6 Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, Petersen LR. Zika virus and birth defects – reviewing the evidence for causality. *N Engl J Med* 2016; 374(20): 1981–7.
- 7 Desai SK, Hartman SD, Jayarajan S. Zika Virus (ZIKV) a review of proposed mechanism of transmission and associates congenital abnormalities. *Am J Stem Cells* 2017; 6(2): 13–22.
- 8 Mansuy JM, Dutertr M, Mengelle C. Zika virus: high infectious viral load in semen, a new sexually transmitted pathogen? *Lancet Infect Dis* 2016; 16(4): 405.
- 9 Moreira J, Peixoto TM, Siqueira AM, Lamas CC. Sexually acquired Zika virus: a systematic review. *Clin. Microbiol Infect* 2017; 23(5): 296–305.
- 10 Kuna A, Gajewski M. Prevention of sexual transmission of Zika virus. *Int Marit Health* 2016; 67(3): 179–80.
- 11 Dos Santos T, Rodriguez A, Almiron M et al. Zika Virus and the Guillain-Barré Syndrome – case series from seven countries. *N Engl J Med* 2016; 375(16): 1598–601.
- 12 Da Silva IRF, Frontera JA, Bispo de Filippis AM. Neurologic complications associated with the Zika virus in Brazilian adults. *JAMA Neurol* 2017; 74(10): 1190–98.
- 13 Althaus CL, Low N. How relevant is sexual transmission of Zika-Virus? *PLoS Med* 2016; 13(10): e1002157.
- 14 Badische Neueste Nachrichten, November 13, 2017.

Query/ Note to the author

AQ1: Author: Please confirm that given names (red) and surnames/family names (green) have been identified correctly.