

Zikavirusepidemien

Gitte Kronborg¹ & Anders Fomsgaard^{2,3}

STATUSARTIKEL

1) Infektionsmedicinsk Afdeling, Hvidovre Hospital

2) Afdeling for Mikrobiologisk Diagnostik og Virologi, Statens Serum Institut

3) Infektionsmedicinsk Forskningsenhed, Klinisk Institut, Syddansk Universitet

Ugeskr Læger

2016;178:V02160137

WEB-TV

UGESKRIFTET.DK/
SE OG LYT



Den 1. februar 2016 erklærede WHO det igangværende udbrud af zikavirus (ZIKV)-infektion i Brasilien og store dele af det øvrige Syd- og Mellemamerika for en sundhedsmæssig nødsituation af internationalt omfang.

ZIKV er den mest aktuelle af fire større arbovirusudbrud i den vestlige verden. Denguevirus i begyndelsen af 1990'erne, *West Nile*-virus omkring 1999 og chikungunyafeber i 2013. *West Nile*-virus overføres af *Culex*-myg, mens dengue, chikungunya og ZIKV overføres af *Aedes*-myg.

EPIDEMIOLOGI

ZIKV tilhører den del af gruppen flavivirus, som overføres via myg til mennesker og andre primater. Den blev isoleret fra blod udtaget fra en febril abe i Zikaskoven, Uganda, og beskrevet første gang i 1947. Efterfølgende blev ZIKV også isoleret fra en pool af *Aedes africanus*-myg, der var indsamlet i samme region af Zikaskoven. I de næste 20 år blev mange ZIKV-isolater identificeret i *Aedes*-myg både i Afrika og senere Malaysia. ZIKV blev også fundet i humant blod i både Øst- og Vestafrika som led i rutineovervågning af arbovirus i fraværet af epidemier [1, 2]. I serologistudier i 1950'erne og 1960'erne fandt man ZIKV-antistoffer hos mennesker i store dele af både Afrika og Asien, hvilket tyder på udbredt forekomst af virus. Der er rapporteret om ganske få tilfælde af seksuelt overført ZIKV [3] og også smitteoverførelse fra mor til barn, enten i fostertilstanden eller under selve fødslen. Teoretisk set kan ZIKV overføres ved blodtransfusion.

KLINISKE SYMPTOMER

I 1977 blev ZIKV isoleret fra syv patienter i et studie af akut indsat feber på Java, Indonesien, og ud fra det kliniske billede hos dem og tidligere kasuistiske meddelelser beskrev man nu sygdom, der var forårsaget af ZIKV, som en ofte mildt forløbende infektion med udslæt, konjunktivitis samt led- og muskelsmerter [4].

Historisk har ZIKV kun sjældent været relateret til sygdomsudbrud blandt mennesker. I 2007 fandt et af de

først beskrevne udbrud sted på øen Yap i Mikronesien, det sydvestlige Stillehav [5]. Samtidig var det første gang ZIKV blev identificeret uden for Afrika og Asien. Herefter fulgte et stort udbrud i Fransk Polynesien i slutningen af 2013, hvor det skønnedes, at 28.000 personer, 11% af befolkningen, blev inficeret [6, 7].

DET IGANGVÆRENDE UDBRUD

Det igangværende udbrud i Brasilien, Mellemamerika og andre Sydamerikanske lande fik opmærksomhed fra omkring maj måned i 2015. Pan American Health Organisation (PAHO) har rapporteret om 120.256 tilfælde frem til midt i februar i år. Samtidig skriver de, at der nok har været 0,5-1,5 mio. tilfælde af ZIKV-infektion i Brasilien alene [8]. Dokumenterede importerede tilfælde er stadig få, f.eks. har amerikanerne rapporteret om 52 diagnosticerede tilfælde hos rejsende, der er hjemkommet fra Syd- eller Mellemamerika [9].

ZIKV-infektion har i langt de fleste tilfælde et mildt forløb med en inkubationstid på få dage efter stik af en inficeret myg og en symptomvarighed på 5-12 dage. Symptomerne er feber (38-39,5 °C), led- og muskelsmerter, universelt makulopapuløst udslæt og konjunktivitis; alle symptomer mildnes og forsvinder spontant. Efter udbruddet i Fransk Polynesien konstateredes neurologiske komplikationer hos en mindre del af patienterne. Særligt Guillian Barrés syndrom (GBS) blev sat i forbindelse med ZIKV-infektion [7]. I det igangværende udbrud er der også beskrevet en øget forekomst af GBS [10].

Misdannede fostre er i en del tilfælde sandsynligvis relateret til ZIKV-infektion hos den gravide [10, 11]. Dette har der ikke været rapporteret om tidligere, og det er ikke endeligt videnskabeligt bevist, men i forbindelse med det igangværende udbrud i Brasilien er der beskrevet et betydeligt større antal nyfødte end forventet med mikrocefali hovedomfang mere end to standarddeviationer under det normale i forhold til køn og gestationsalder). *Mattos*, pædiater i det nordøstlige Brasilien, *et al* har gennem de seneste fire år registreret data om over 100.000 nyfødte, primært omhandlende medfødt hjertesygdom [12]. For 16.000 børn indgik der også data om længde, vægt og hovedomfang. Det viser sig, at 2.000-4.000 af de nyfødte opfyldte kriterierne for mikrocefali. De fleste med mikrocefali blev født i foråret eller om sommeren med det største antal i 2014. De mest alvorlige tilfælde af mikrocefali er rapporteret i 2015, og i de tilfælde havde de nyfødte sjældent andre misdannelser, hvilket er usædvanligt for de tidligere kendte til-

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Zikavirus er ofte årsag til ikkealvorlig febril sygdom hos mennesker.
- ▶ Zikavirus breder sig hurtigt i Syd- og Mellemamerika og bevirker i nogle tilfælde fosterskader ved infektion hos gravide – om end det ikke er endeligt videnskabeligt bevist.
- ▶ Diagnostiske metoder er under hastig udvikling – også i Danmark

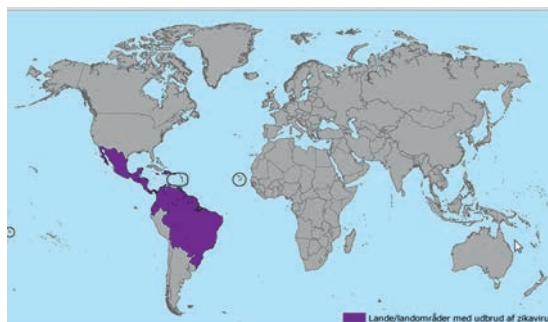
fælde af mikrocefali [12]. Der er fundet ZIKV i foster-vandet hos to gravide, som fødte børn med mikrocefali [13]. *Mlakar et al* har beskrevet en autopsi af et aborteret foster, der blev undfanget i februar 2015 under kvindens ophold i det nordøstlige Brasilien. Kvinden var syg med feber, udslæt, led- og muskelsmerter i 13. graviditetsuge i foråret 2015, hun kom hjem til Slovenien i 28. graviditetsuge og fik udført en UL-skanning, som viste mikrocefali og forkalkninger i hjernen hos fosteret. Fosteret aborteredes, og der blev udført autopsi, hvor der ved polymerasekædereaktion (PCR) blev påvist ZIKV i hjernevævet, men ikke i de øvrige organer eller placenta [14]. I modsætning til dette er der ikke beskrevet tilfælde af mikrocefali blandt børn født af ZIKV-inficerede mødre i Columbia, hvor 5.013 gravide med mulig ZIKV-infektion har født raske børn. Fra udbruddet i Fransk Polynesien er der beskrevet to tilfælde af børn født af mødre, som var ZIKV-inficeret under selve fødslen. Et af børnene fik feber kort tid efter fødslen, men begge børn udviklede sig normalt [15].

DIAGNOSTIK

Der er en stigende efterspørgsel på diagnostik i Sydamerika og Caribien, men også til rejsende fra de ramte områder og især til de gravide. ZIKV-infektion diagnosticeres ved påvisning af ZIKV med PCR i vævsvæsker (først og fremmest blod og urin, men også saliva, nasofarynx *swabs*, sæd, aminonvæske og cerebrospinalvæske) og/eller påvisning af specifikke immunglobulin (Ig)M (og IgG)-antistoffer i plasma.

Der er ikke mange diagnostiske data tilgængelige, så observationerne er baseret på få cases. Viræmien i blod og saliva er beskrevet som lav og kortvarig [2, 16-19] under den symptomatiske fase. Kombinationen af blod og saliva synes at øge muligheden for detektion af ZIKV [17]. Viral *load* i urin beskrives som værende højere og længere end i blod, op til 20 dage efter klinisk debut [18], og ZIKV er også dyrket fra urin. Saliva og urin kan derfor bruges til diagnostik hos nyfødte og spædbørn. ZIKV er påvist i sæd 28 dage efter symptomdebut [20].

Flere *in house* RT-PCR-*assays* er beskrevet, men ikke alle er valideret på relevante nye ZIKV-stammer og med godt karakteriserede patientprøver f.eks. fra gravide. Der ventes snart at komme kommercielle *assays* og ikke kun til forskning. Ofte er sekvenser på primerprober desværre ikke klart beskrevet, hvilket gør det vanskeligt at sammenholde med de nye cirkulerende ZIKV. På Statens Serum Institut (SSI) anvendes dels *in house* ZIKV RT-PCR svarende til konserverede områder af de igangværende 2016 ZIKV, og dette *assay* har stor følsomhed og specificitet med dyrkede ZIKV-kontroller (MR766). Samtidig anvendes der på SSI rutinemæssigt også en universel flavivirus-PCR med prober og efterfølgende sekventering. Til differentialdiagnostik anvendes der PCR for denguevirus 1-4 og chikungunya.



Landområder med udbrud af zikavirus. (Kilde: Statens Serum Institut, www.ssi.dk/Aktuelt/Sygdomsudbrud/zikavirus.aspx og Centers for Disease Control and Prevention, www.cdc.gov/zika/geo/index.html).

Immunreaktionen på ZIKV er beskrevet hos få patienter fra starten af udbruddet på Yapøen [2]. IgM kunne påvises allerede tre dage efter symptomdebut og IgG på tiendedagen hos patienter, der ikke tidligere havde haft flavivirusinfektioner [2, 21, 22]. Det er typisk for flavivirusinfektioner, at IgM kan måles hurtigt, kun få dage efter symptomdebut, og holder sig i ca. tre måneder, mens IgG kan måles få dage efter IgM og fortsat i måneder til år. Antistofreaktionen kan være anderledes hos gravide [23, 24]; f.eks. ser man mange lave, uspecifikke IgM-reaktioner i andre sammenhænge hos gravide. Serologien kompliceres af, at antistofferne kan have visse krydsreaktioner med andre flavivirusinfektioner eller vaccinationer. I sådanne tilfælde kan det blive nødvendigt at gentage serologien efter en tid og påvise en mere specifik titerstigning eller at anvende en konfirmatorisk virusneutralisationstest. Det anføres, at patienter, der bor i de ramte områder, kan have høj flavivirusantistofbaggrund (f.eks. mod denguevirus, gul feber-virus og *West Nile*-virus), som ikke ses hos europæiske rejsende. Der er kun få kommercielle karakteriserede serologiske test tilgængelige og mest i specialiserede laboratorier som Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin i Tyskland. På Afdelingen for Mikrobiologisk Diagnostik & Virologi, SSI, anvendes der immunfluorescens-*assay* (IF) fra Euroimmune, Tyskland, hvormed man kan finde detaljerede valideringsdata og f.eks. undersøge problemet med krydsreaktioner [25]. Det er håbet, at disse serologiske mosaik-*assays* og PCR-analyser kan være til hjælp i diagnosticering af de relevante infektioner og dobbeltinfektioner.

Resultater af diagnostik af danske rejsende overvåges løbende på SSI for at evaluere værdien af de nuværende og kommende laboratoriediagnostiske muligheder. I januar-februar 2016 har SSI undersøgt 46 kvinder (heraf 36 gravide) og 13 mænd med relevant indikation. Med den anvendte serologi er der foreløbig diagnosticeret tre med zikainfektion (en mand med typiske symptomer og to ikkegravide kvinder, en med og en uden symptomer). Fra flere andre europæiske lande rapporteres der også løbende om flere importerede tilfælde efter rejser i de ramte områder.

DISKUSSION

Der er mange huller i vores viden om ZIKV i det igangværende udbrud og mange begrænsninger i diagnostik, validering og tolkning af forskellige resultater. For eksempel mangler der viden om diversiteten og mutationerne i de cirkulerende ZIKV, hvilket er af betydning for diagnostik, spredning af virus og patogenese. Sammenhængen med både GBS og fosterskader skal karakteriseres nærmere, herunder hvornår i graviditeten risikoen for evt. fosterskader er størst. Der mangler tilgængelige karakteriserede reagenser og nye virusisolater. Der mangler eksterne kvalitetspaneler af virus og sera til diagnostiske test samt oplysninger om sensitivitet/specificitet og prædiktive værdier hos relevante gravide europæiske rejsende med og uden symptomer. Der mangler flere oplysninger om infektionens kinetik og de bedste prøvematerialer for forskellige situationer.

Som situationen er lige nu, anbefaler de fleste rådgivende organisationer og sundhedsmyndigheder, f.eks. WHO, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) og eCDC, særlige undersøgelsesprogrammer for kvinder, som har opholdt sig i områder med ZIKV-transmission under deres graviditet, uafhængigt af hvornår i graviditeten opholdet har fundet sted, og uafhængigt af, om de pågældende kvinder har haft symptomer på ZIKV-infektion eller ej. Der anbefales blodprøvetagning til bestemmelse af IgM- og IgG-antikæntistoffer og UL-skanning flere gange i løbet af graviditeten, vel vidende, at de serologiske undersøgelser har begrænsninger, som beskrevet ovenfor. UL-skanninger er også – specielt før 24.-30. graviditetsuge – behæftet med stor usikkerhed med hensyn til mikrocefali. Hvis UL-skanninger giver mistanke om mikrocefali, kan amnioncentese med PCR-undersøgelse for ZIKV overvejes – om positiv PCR-undersøgelse så er ensbetydende med et skadet foster, er fortsat uvist.

På grund af de få kasuistiske meddelelser om seksuelt overført ZIKV anbefales det, at mænd efter ophold i områder med igangværende ZIKV-transmission anvender kondom ved samleje med gravide kvinder i fire uger efter hjemkomst. I tilfælde af, at manden har haft symptomer på ZIKV-infektioner forlænges den anbefalede periode til seks måneder. Dette af hensyn til risikoen for fosteret. Kvinder, der har rejst i områder med ZIKV-udbrud og planlægger graviditet, anbefales at vente til to måneder efter hjemkomst.

Retningslinjerne vil blive ændret, hver gang der kommer ny viden, og kan sagtens se anderledes ud om få uger.

Konklusivt har ZIKV været kendt i mere end 50 år, men er nu udbredt til store dele af verden og som noget nyt i store dele af Syd- og Mellemamerika, hvor der p.t. er et stort udbrud i gang. Infektionen er almindeligvis ikke årsag til alvorlig sygdom, men er i sjældne tilfælde relateret til GBS. Fostre er tilsyneladende særligt ud-

satte ved infektion in utero, og der er påvist en epidemiologisk sammenhæng mellem dette ZIKV-udbrud og forekomsten af mikrocefali blandt nyfødte, ZIKV er også påvist i væv fra enkelte af de misdannede fostre.

KORRESPONDANCE: Gitte Kranborg. E-mail: gkranborg@dadlnet.dk

ANTAGET: 1. marts 2016

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 21. marts 2016

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

TAKSIGELSER: Kasper Klein og Rikke Thoft Nielsen, Mikrobiologisk Diagnostik og Virologi, Statens Serum Institut, takkes for registrering af diagnostiske data.

LITTERATUR

- Dick GWA. Zika virus II. Pathogenicity and physical properties. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1952;46:521-34.
- Lanciotti RS, Kosov OL, Laven JJ et al. Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerg Infect Dis* 2008;14:1232-9.
- Musso D, Roche C, Robin E et al. Potential sexual transmission of Zika virus. *Emerg Infect Dis* 2015;21:359-61.
- Olson JG, Ksiazek TG, Suhandiman et al. Zika virus, a cause of fever in Central Java, Indonesia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1981;75:389-93.
- Duffy MR, Tai-Ho C, Hancock WT et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med* 2009;360:2536-43.
- Cao-Lormeau VM, Roche C, Teissier A et al. Zika virus, French Polynesia, South Pacific 2013. *Emerg Infect Dis* 2014;20:1084-6.
- Loos S, Mallet H-P, Goffart IL et al. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. *Med Mal Infect* 2014;44:302-7.
- PanAmerican Health Organization (PAHO)/World Health Organization. Geographic distribution of confirmed cases of Zika virus (locally acquired) in countries and territories of the Americas. 2015-2016. Washington D. C.: PAHO/WHO: 2016. www.paho.org (19. feb 2016).
- Zika virus. CDC website. www.cdc.gov/zika. (19. feb 2016).
- WHO. [Apps.who.int/iris/bitstream/10665/204454/1/Zikasitrep_19Feb2016_eng.pdf?ua=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204454/1/Zikasitrep_19Feb2016_eng.pdf?ua=1) (19. feb 2016).
- Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IML et al. Possible association between Zika virus infection and microcephaly – Brazil, 2015. *MMWR* 2016;65:59-62.
- de Araujo JSS, Regis CT, Gomes RGS et al. Microcephaly in northeastern Brazil: a review of 16208 births between 2012 and 2015. *Bull World Health Organ* 4. feb 2016 (e-pub ahead of print).
- Melo ASO, Malingier G, Ximenes R et al. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;47:6-7.
- Mlakar J, Korva M, Tul N et al. Zika virus associated with microcephaly. *N Engl J Med* 10. feb 2016 (e-pub ahead of print).
- Besnard M, Lastère S, Teissier A et al. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Euro Surveill* 2014;19:58-60.
- Campos GS, Bandeira AC, Sardi SI. Zika virus outbreak, Bahia, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2015;21:1885-6.
- Musso D, Roche C, Nhan TX et al. Detection of Zika virus in saliva. *J Clin Virol* 2015;68:53-5.
- Gourinat AC, O'Connor O, Calvez E et al. Detection of Zika virus in urine. *Emerg Infect Dis* 2015;21:84-6.
- Buathong R, Hermann L, Thaisomboonsuk B et al. Detection of Zika virus infection in Thailand, 2012-2014. *Am J Trop Med Hyg* 2015;93:380-3.
- Hearn P, Atkinson B, Hewson R et al. Identification of the first case of imported Zika fever to the UK: a novel sample type for diagnostic purposes and support for a potential non-vectorborne route of transmission. *Am J Trop Med Hyg Suppl* 2014;91:62-3.
- Johnson AJ, Martin DA, Karabatsos N et al. Detection of anti-arboviral immunoglobulin G by using a monoclonal antibody-based capture enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol* 2000;38:1827-31.
- Martin DA, Muth DA, Brown T et al. Standardization of immunoglobulin M capture enzyme-linked immunosorbent assays for routine diagnosis of arboviral infections. *J Clin Microbiol* 2000;38:1823-6.
- Fornara C, Furione M, Lilleri D et al. Primary human cytomegalovirus infections: kinetics of ELISA-IgG and neutralizing antibody in pauci/asymptomatic pregnant women vs symptomatic non-pregnant subjects. *J Clin Virol* 2015;64:45-51.
- Ramdasi AY, Arya RP, Arankalle VA. Effect of pregnancy on anti-HEV antibody titres, plasma cytokines and the corresponding gene expression levels in PBMCs of patients presenting with self-recovering clinical and subclinical hepatitis E. *PLoS One* 2014;9:e103257.
- Euroimmun. Serological diagnosis of Zika virus infections. www.euroimmun.com/index.php?eID=dumpFile&t=f&f=3013&token=6cc0bb2eb7c10f484ae50ad91e69cd6424088529 (8. feb 2016).