

<https://helda.helsinki.fi>

Zikavirus

Huhtamo, Eili

2016

Huhtamo , E , Jääskeläinen , A J , Sane , J , Nohynek , H & Vapalahti , O 2016 , ' Zikavirus '
, Duodecim , Vuosikerta. 132 , Nro 17 , Sivut 1521-1528 . <
<http://www.terveysportti.fi/xmedia/duo/duo13277.pdf> >

<http://hdl.handle.net/10138/230297>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.

Eili Huhtamo, Anne J. Jääskeläinen, Jussi Sane, Hanna Nohynek ja Olli Vapalahti

Zikavirus

Maailman terveysjärjestö WHO julisti kansainvälisen kansanterveyttä uhkaavan hätätilan Tyynenmeren ja Karibian saarilla sekä Amerikoissa jylläävään zikavirusepidemiaan liitettyjen uusien vakavien neurologisten häiriöiden vuoksi. Zikavirusinfektion yhteyttä Guillain–Barrén oireyhtymään ja synnynnäisiin kehityshäiriöihin kuten mikrokefaliaan tutkitaan kiivaasti. Mikrokefalian osalta näyttö syy-yhteydestä on nyt hyväksytty riittäväksi. Oireiden perusteella akuuttia zikavirusinfektiota ei erota dengue- tai chikungunyakuumeesta, joita esiintyy samoilla alueilla. Zika- ja denguevirukset ovat sukulaisia ja reagoivat ristiin serologisissa testeissä, mikä vaikeuttaa tulosten tulkintaa. Zikavirusinfektio todennetaan osoittamalla zikaviruksen nukleiinihappoja tai IgM- ja IgG-vasta-aineita potilasnäytteistä. Zikavirusinfektiota voi ehkäistä suojautumalla hyttysenpistoilta epidemia-alueilla. Raskaana olevien kannattaa välttää matkustamista epidemia-alueille ja suojautua myös mahdolliselta seksiteitse tapahtuvalta tartunnalta. Zikavirusinfektioon kehitetään parhaillaan useita eri tavalla toimivia rokotteita. Erityisen ongelmalliseksi kehittämisen tekee viruksen aiheuttaman vakavan taudin patogeneesin vaillinainen tunteminen.

Zikavirus saapui viime vuoden alussa ”neitseelliselle” mantereelle Etelä-Amerikkaan, josta löytyivät niin altis väestö, sopivat olosuhteet kuin levittäjähyttyskin. Poikkeuksellisen suuri joukko ihmisiä – myös raskaana olevia – sai lyhyen ajan kuluessa infektion, ja Brasiliassa huomattiin ajallinen yhteys zikavirusepidemian ja mikrokefaliatapausten lisääntymisen välillä. Sama huomattiin sittemmin myös Ranskan Polynesiassa, jossa yleistyivät neurologisetkin komplikaatiot, kuten Guillain–Barrén oireyhtymä. Oliko zikavirus näiden tautien aiheuttaja vai vaikuttivatko asiaan muutkin tekijät? Vaikka flaviviruksiin kuuluva zikavirus löydettiin jo vuonna 1947, ovat nykyisen epidemian laajuus varsinkin Amerikoissa sekä uudet vakavat tautiassosiaatiot ennennäkemättömiä.

Tilanteen vuoksi WHO julisti hätäkokouksessaan helmikuussa 2016 kansainvälisen kansanterveyttä uhkaavan hätätilan (public health emergency of international concern, PHEIC) (1). Tilannetta luonnehdittiin vakavaksi, epätyypilliseksi ja odottamattomaksi sekä mahdollisesti koordinoituja toimia vaativaksi kansain-

väliseksi ja leviäväksi terveysuhkaksi. Lisäksi tilanteella katsottiin olevan seurauksia, jotka mahdollisesti edellyttäisivät välittömiä toimia myös epideemisten maiden ulkopuolella. Siksi raskaana olevia on ohjeistettu kansallisesti ja kansainvälisesti toistaiseksi välttämään matkustamista epidemia-alueelle, muun muassa Meksikoon, Väli- ja Etelä-Amerikkaan, Karibialle ja Tyynenmeren saarille. Aikaisemmin PHEIC-hätätila on julistettu esimerkiksi polion juurimisen tehostamiseksi ja ebolavirusepidemian yhteydessä, jolloin kyseisten virusten taudinaiheuttamiskyky tunnettiin. Tällä kertaa hätätila julistettiin, koska zikavirusinfektion yhteyttä mikrokefaliaan ja neurologisiin häiriöihin epäiltiin (2). Asian selvittämiseksi WHO julisti tapauskriteerit mikrokefalialle, korosti etiologian osoittamista ja suositti zikaviruksen seurantaan, hyttysten torjuntaa sekä tiedon jakoa. Tutkimus zikaviruksen ympärillä on erittäin aktiivista, sillä uutta tutkimustietoa julkaistaan viikoittain. Kuvaamme, mitä zikaviruksesta elokuun alussa 2016 tiedetään ja mitä on hyvä ottaa huomioon, jos potilaalla epäillään zikavirusinfektiota.

Ydinasiat

- ▶ Zikavirus on *Aedes*-hyttysten levittämä infektio, johon liittyy yleensä lieviä ohi meneviä akuutteja oireita, jotka muistutavat denguetta ja chikungunyyä.
- ▶ Infektio voi olla oireeton.
- ▶ Zikavirus on levinnyt ainakin vuosikymmeniä Afrikassa ja Aasiassa, mutta massiivisen epidemian se aiheutti päästessään täysin alttiiseen väestöön Tyynenmeren saarilla ja Latinalaisessa Amerikassa.
- ▶ Raskauden aikana saatu zikavirusinfektio johtaa osalla sikiöistä aivojen kehityshäiriöihin ja mikrokefaliaan – raskaana olevia suositellaankin välttämään epidemia-alueita ja suojautumaan seksivälitteiseltä tartunnalta.
- ▶ Tauti voi ilmetä myös vakavina keskushermosto-oireina, esimerkiksi meningoentsefalitiina, myeliittinä tai Guillain–Barrén oireyhtymänä.
- ▶ Ensimmäisen viikon kuluessa tartunnasta zikavirusinfektio voidaan diagnosoida nukleinihappojen osoitustestillä, sen jälkeisinä viikkoina IgM- ja IgG-vasta-ainelöydöksen perusteella.
- ▶ Ensimmäisiä tuloksia kliinisistä zikavirusrokotekokeista saadaan vuoden 2016 loppuun mennessä.

Epidemiologia

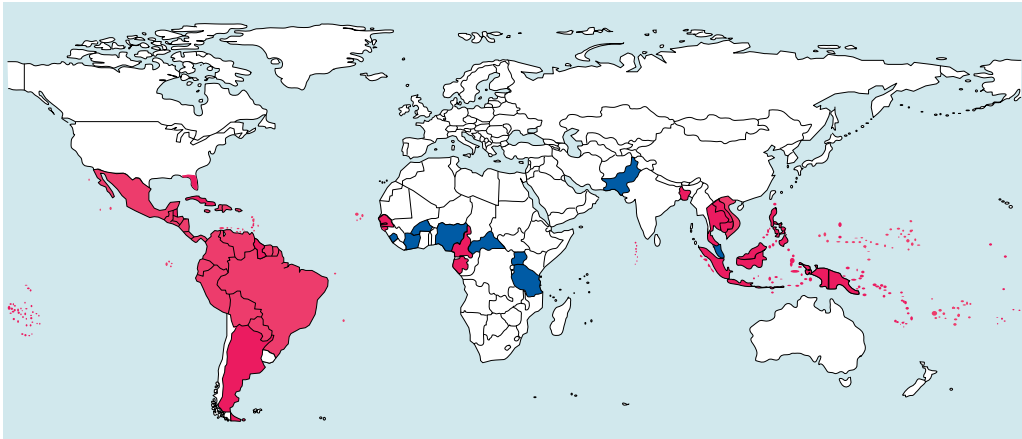
Zikavirus eristettiin ensi kertaa vuonna 1947 reesusapinasta Ugandassa, myöhemmin myös hyttysistä ja ihmisistä (3). Verrattuna esimerkiksi denguevirusinfektioon zikavirusinfektiota pidettiin melko lievänä ja marginaalisena arbovirusinfektiona, jota tavattiin Afrikassa ja osassa Kaakkois-Aasiaa. Tautitapauksia raportoitiin harvakseltaan, ja niihin liittyi muun muassa kuumetta, ihottumaa, päänsärkyä ja nivelkipuja ilman vakavia komplikaatioita (4). Vuonna 2007 zikavirus aiheutti ensimmäisen epidemian Afrikan ja Kaakkois-Aasian ulkopuolella Mikronesiaan kuuluvalla Yap-saarella, missä se tunnistettiin ihottumaisen kuumetauti-epidemian aiheuttajaksi (5).

Zikaviruskannat jaetaan nykyisin sekvenssi-analyysin perusteella kahteen päälinjaan, afrikkalaiseen ja aasialaiseen (6). Viruslinjat ovat kuitenkin samaa viruslajia ja siten diagnosoitavissa samoilla testeillä ja torjuttavissa tulevaisuudessa ilmeisesti samalla rokotteella. Aasialainen zikaviruskanta aiheutti Mikronesian epidemian, ja myöhemmin virus levisi Tyynenmeren saarille ja Ranskan Polynesian Amerikoissa zikavirus havaittiin ensi kertaa Brasiliassa maaliskuussa 2015, ja vuoden lopulla arviolta ainakin 1,3 miljoonaa ihmistä oli saanut tartunnan (4). Vuoden 2007 jälkeen zikavirusta on tavattu jo 67 maassa (KUVA 1) (7,8).

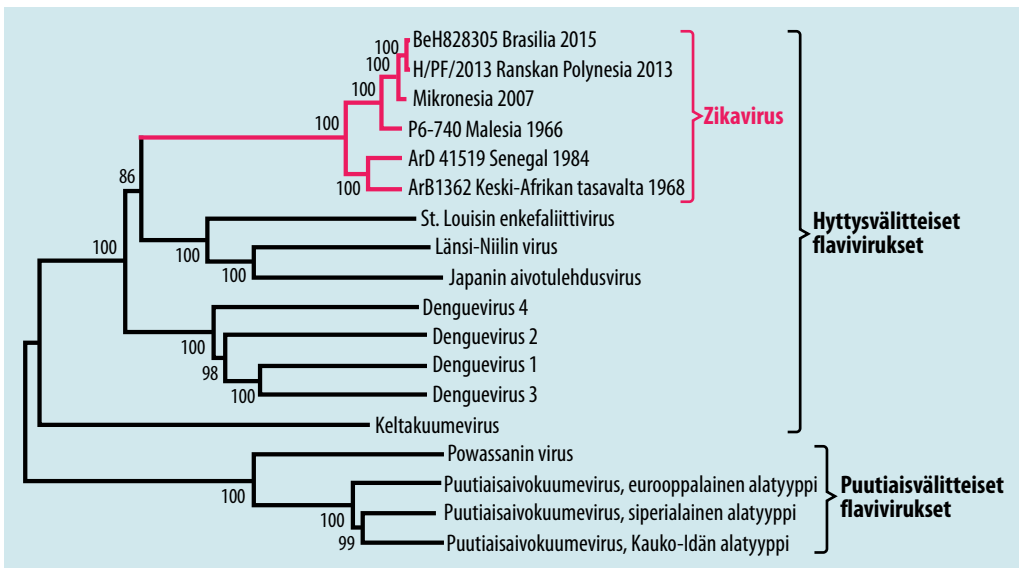
Zikaviruksen ominaisuudet

Zikavirus on hyttysvälitteinen flavivirus (heimo *Flaviviridae*, suku *Flavivirus*), joka on sukua muun muassa dengue-, keltakuume- ja Japanin aivotulehdusviruksille (KUVA 2). Saman virus-suvun puutiaisvälitteiseen haaraan kuuluu myös Suomessa tavattava puutiaisivotulehdusvirus. Pyöreä flaviviruspartikkeli on halkaisijaltaan noin 50 nm. Ulommaisena viruksella on vaippa, joka sulkee sisäänsä kapsidin, johon viruksen perimäaine on pakkautunut. Zikaviruksen genomi on yksi- ja positiivisäikeinen noin 11 kiloemäksen kokoinen RNA-molekyylä. Se koodaa yhtä polyproteiinia, jota muokkaamalla syntyvät viruksen kolme rakenneproteiinia kapsidin (C) ja vaipan (preM/M, E) osiksi sekä seitsemän muuta virusproteiinia (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B ja NS5). Näiden virusproteiinien toiminta liittyy muun muassa viruksen replikaatioon (9). Infektoituneista soluista erittyvä NS1-proteiini on myös tärkeä zikaviruksen antigeeni. Sillä on toksisia vaikutuksia sekä runsaasti yhteisvaikutuksia muun muassa komplementtiproteiinien kanssa.

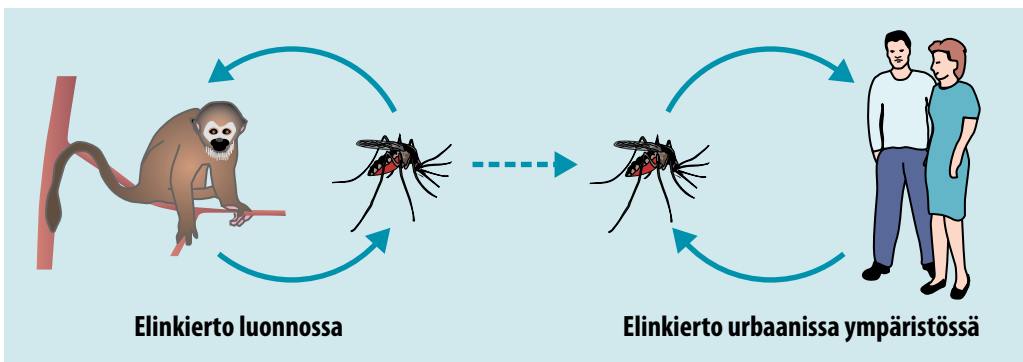
Zikaviruksen tiedetään esiintyvän luonnossa apinoiden ja muiden kädellisten sekä hyttysten välillä tapahtuvassa linkierrossa ainakin Afrikassa. Tästä ”viidakkosyklistä” virus voi hypätä urbaaniin kiertoon, jossa linkierto tapahtuu ihmisten ja *Aedes*-hyttysten (*Stegomyia*) välillä (KUVA 3) (4). Nykyinen zikavirusaalto vaikuttaa alueilla, joilla on aiemmin tavattu sekä dengue- (neljä eri serotyyppiä) että chi-



KUVA 1. Zikaviruksen levinneisyys ennen vuotta 2007 sinisellä ja uudet alueet vuoden 2007 jälkeen punaisella (Euroopan tautikeskus, FCDC ja Maailman terveysjärjestö WHO).



KUVA 2. Flavivirusten sukupuu koko genomin sekvenssianalyysin perusteella (Teemu Smura, Helsingin yliopisto).



KUVA 3. Zikaviruksen elinkierto.

kungunyavirusta. Zikaviruksen leviämistapa kaupunkialueilla muistuttaakin näitä viruksia, ja kaikkia kolmea levittää muun muassa *Aedes (Stegomyia) aegypti*, joka on päiväaktiivinen ja yleinen tropiikin kaupungeissa. Vaikka zikavirusta onkin osoitettu muistakin hyttys-suvuista ja -lajeista, on *Ae. aegypti* ilmeisesti tärkein vektorilaji. Zikaviruksen on osoitettu voivan tarttua myös ”tiikerihyttysen” (*Ae. albopictus*) välityksellä. Se on merkittävä denguen ja erityisesti chikungunyan vektorilaji, mutta sen merkitys zikaviruksen vektorina on vielä epäselvä (10,11). Riskialueet zikaviruksen leviämiselle *Ae. aegyptin* levinneisyyden perusteella kattavat lähinnä tropiikin (myös Yhdysvaltojen etelä- ja lounaisosat), kun taas *Ae. albopictuksen* levinneisyysalueeseen kuuluu laajoja lauhemmankin ilmanalan alueita Aasiassa, Yhdysvalloissa sekä Etelä- ja Keski-Euroopassa (12). Pääasiallisen hyttysvälitteisen tartuntareitin lisäksi zikaviruksen on osoitettu tarttuvan myös seksiteitse, odottavasta äidistä sikiöön ja mahdollisesti verensiirronkin välityksellä (13,14,15).

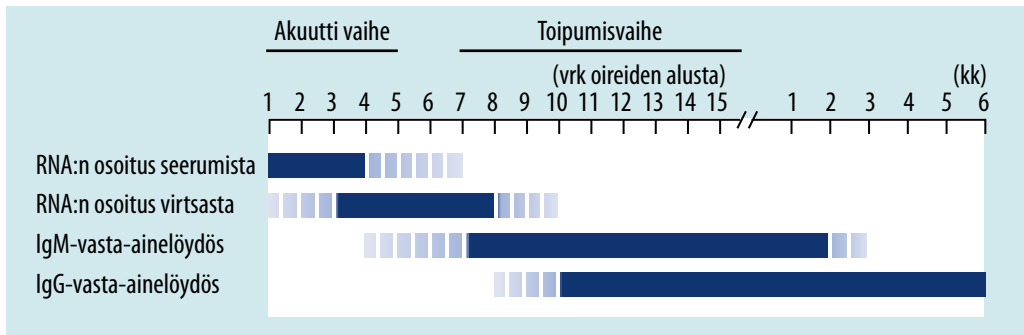
Oireet ja tautiassosiaatiot

Kuten muidenkin vektorivälitteisten virustautien yhteydessä, on suuri osa zikavirustartunnan saaneistakin oireettomia tai heidän tautinsa lievää. Itämisaika infektoituneen hyttysen pistosta oireiden alkuun on arviolta alle viikko (4). Akuutin zikavirusinfektion tyypillisiä oireita ovat kuume, keskivartalolta alkava ja rajoihin etenevä makulopapulaarinen ihottuma, silmäoireet (sidekalvotulehdus tai kipu), nivel- ja lihaskivut, pahoinvointi ja päänsärky (7,8). Oireet ovat yleensä lieviä, kestävät muutaman päivän ja ovat muillekin arbovirusinfektioille tyypillisiä. Zikavirusinfektiota ei voidakaan oireiden perusteella erottaa esimerkiksi denguesta tai chikungunyasta.

Loppuvuodesta 2015 Brasiliassa havaittiin mahdollinen yhteys zikaviruksen ja mikrokefalian välillä (16). Myös Ranskan Polynesiassa havaittiin jälkikäteen tarkasteltuna synnynnäisten kehityshäiriöiden, myös mikrokefalian, lisääntyneen zikavirusepidemian (2013–2014) jälkeen (17).

Zikavirusepidemian on osoitettu lisäävän myös Guillain–Barrén oireyhtymää (18). Tämä oireyhtymä on harvinainen erilaisten infektioiden, erityisesti kampylobakteerin aiheuttaman taudin jälkeen kuvattu yleensä ohimenevä autoimmuunireaktio, johon liittyy lihasheikkoutta ja halvauksia (13). Zikaviruksen aiheuttaman taudin koko kirjo ei ole vielä selvillä, mutta viruksen on osoitettu aiheuttaneen myös esimerkiksi myeliittiä ja meningoencefaliittia (19,20).

Zikavirusinfektion ja mikrokefalian aukoton syy-yhteyttä on ollut vaikeaa osoittaa, mutta zikavirus on nimetty ”syylliseksi kunnes todetaan syyttömäksi”, ja lisää todistusaineistoa syytettyä vastaan kertyy jatkuvasti. Tuore tutkimusnäyttöä koskeva katsaus totesi, että useimmat Bradford Hillin syy-yhteyden epidemiologiset sekä Shepardin teratogeenisuuskriteerit ovat täyttyneet (21). Näyttöä on saatu epidemiologiasta, soluviljelymalleista ja potilastapauksista. Äskettäin on esimerkiksi julkaistu suomalais-yhdysvaltalaisena yhteistyönä tutkittu potilastapaus, jossa mikrokefaliaksi kehittyvässä olleet vakavat aivovauriot (aivokuoren ja aivokurkiais-surkastuminen ja ventrikkeliin laajentuminen) voitiin vahvistaa zikavirusinfektion aiheuttamiksi osoittamalla virusta äidin verenkierrosta raskauden aikana ja eristämällä virus sikiön aivoista (22). Tunnetut kongenitaalisten infektioiden aiheuttajat kyettiin sulkemaan pois. Kehityshäiriöiden yleisyyttä ja riskin suuruutta raskauden eri vaiheiden aikana ei kuitenkaan vielä tarkalleen tiedetä. Alustavien arvioiden mukaan riski olisi suurin sikiön herkimmän organogeneesin eli ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana (17). Tuoreen tutkimuksen mukaan 77 % (17 potilasta 23:sta) zikavirusinfektion sairastaneista mikrokefaliapainon äideistä oli raportoinut infektiioon sopivaa ihottumaa ensimmäisen kolmanneksen aikana ja vain 23 % (5/23) toisen kolmanneksen aikana (23). Yhdessä näistä tapauksista ei kuvattu oireista infektiota viimeisen kolmanneksen aikana. Ranskan Polynesian zikavirusepidemian ja pienipäisyyden yhteyttä selvittäneessä epidemiologisessa tutkimuksessa arvioitiin sikiön mikrokefaliariskin olleen noin 1 %, jos raskaana oleva sairasti zikavirusinfektion ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana (23). Toisaalta



KUVA 4. Zikaviruksen diagnostiikka (kuva muokattu ECDC:n esitteestä).

Rio de Janeirossa kaikukuvauksin seurattujen, raskaudenaikaisen varmistetun oireellisen zikavirusinfektion saaneiden 42 naisen sikiöistä 12 oli saanut jonkinasteisia vaurioita (osa vielä varmistamatta, koska raskaudet jatkuvat) (24). Myös in vitro- ja eläinmalleista kertyy näyttöä jo mainitsemassamme potilastapauksessa havaitusta viruksen hakuisuudesta istukkakudokseen ja sikiön aivokudokseen: Zikavirus lisääntyy erityisen hyvin ja infektoi istukan makrofageja sekä esiasteisia hermosoluja (neural precursor cells), joista osa kohtaa ohjelmoituneen solukuoleman mutta osa jää pitkäksi aikaa infektoituneiksi (22,25,26). Kun zikaviruksella infektoidaan ihmisen hermokantasoluista muodostuneita organoideja, saadaan aikaan vastaavat kasvun häiriöt kuin geneettisessä mikrokefalamallissa, ja zikaviruksen infektoimat tiineet hiiret synnyttävät mikrokefaalisia poikasia (27,28). Apinakoheet ovat tätä kirjoitettaessa kesken, mutta alustavien havaintojen mukaan zikavirus pysyy raskaana olevan reesusapinan verenkierrössä samaan tapaan kuin ihmisen kongenitaalisessa infektiossa (22,29).

Diagnostiikka

Zikavirusinfektio voidaan todeta potilaalta osoittamalla zikaviruksen nukleiinihappoa potilaan näytteistä tai määrittämällä zikaviruksen IgM- ja IgG-vasta-aineita (7,13) (**KUVA 4**). Tyypillisesti akuutissa vaiheessa zikaviruksen RNA:ta voidaan osoittaa seerumista tai plasmaplasta, mutta erittyminen virtsaan jatkuu pidempään, ainakin toiselle viikolle sairauden alusta (30,31). Pitkittänyttä lievää zikavirusviremiaa

on akuutin oireisen vaiheen jälkeenkin havaittu, esimerkiksi kun raskaana olevan äidin seerumista istukan ja sikiön ollessa infektoitunut (22). Zikaviruksen nukleiinihapon osoitustestin käyttöä toipumisvaiheessa sekä eri näytteistä (mm. kokoveri, sylki) ja kongenitaalisten infektioiden osoittamisessa selvitetään. Toistaiseksi diagnostiikkaa tehdään pääsääntöisesti seerumista ja virtsasta, mutta muita näytteitä voidaan myös käyttää tapauskohtaiseen arvioon pohjautuen.

Flavivirusten serodiagnostiikkaa hankaloittavat vaippaproteiinien rakenteellisesta samankaltaisuudesta aiheutuvat ristireaktiot, jotka ovat yleisiä näihin proteiineihin perustuvissa diagnostisissa testeissä. Varsinkin IgG-vasta-aineiden osalta positiivinen tulos voi johtua immunitetista jollekin toiselle flavivirukselle, kuten samoilla alueilla zikaviruksen kanssa esiintyvälle denguevirukselle. Toisaalta lievä IgG-positiivisuus voi johtua vanhasta flavivirusinfektion tai -rokotteen aiheuttamasta immunitetista Japanin aivotulehdukselle, keltakuumeelle tai puutiaisivotulehdukselle. Neutralisaatioon perustuvia testejä pidetään serologisista testeistä luotettavimpina, mutta ne eivät sovellu rutiinidiagnostiikkaan.

Zikaviruksen NS1-antigeeniin perustuvaa IgM-EIA-testiä voidaan käyttää yhtenä diagnostisena menetelmänä zikavirusinfektion osoittamiseen yhdessä IgG-testin kanssa (32). Zikaviruksen IgM-EIA-testi on viimeistään toiselle sairausviikolle tultaessa positiivinen (muutaman viikon ajan), samalla kun flavivirus-IgG-vasta-ainepitoisuudet ovat suurentuneet (**KUVA 4**). IgG:n diagnostisen titterin nousu parinäytteiden välillä viittaa tuoreeseen flavi-

virusinfektioon, mutta IgG-vasta-ainelöydös yksinään on hankala tulkittava ristireaktioiden vuoksi. Eri flavirusten, kuten denguevirusten sekä zikaviruksen, ristireaktiota IgG-vasteessa voidaan käyttää hyödyksi diagnostiikan tulkin-nassakin: mikäli potilaalle ei ole muodostunut flaviruksille IgG-reaktiivisuutta 3–4 viikon kuluessa oireiden alusta, on flavivirusinfektio erit-täin epätodennäköinen.

Tätä kirjoitettaessa zikavirusinfektioita diag-nosoidaan Suomessa ainoastaan HUSLABissa, jossa on käytössä spesifinen zikaviruksen nukleinihappojen osoitustesti, joka voidaan tehdä esimerkiksi seerumista tai virtsasta, sekä seerumista tehtävä NS1-antigeeniin perustuva zikaviruksen IgM-vasta-ainetesti (22,32). Näiden lisäksi käytössä on IgG-testi (immuno-fluoresenssitekniikalla). Erotusdiagnostiikassa voidaan käyttää myös denguevirustestejä (33). Oireiden ja matkustushistorian perusteella erotusdiagnostiikassa on denguen lisäksi otettava huomioon myös chikungunyainfektio sekä mahdolliset kaksois- ja jopa kolmoisinfektiot (34).

Varautuminen Suomessa ja Euroopassa

Zikavirusta vastaan ei vielä ole myyntiluvan saanutta rokotetta, joten suojautuminen perustuu hyttysenpistojen estämiseen ja toisaalta varautumiseen mahdollisen seksivälitteisen tartunnan varalta. Endeemisillä alueilla hyttysiltä suo-jautuminen ja hyttysten leviämisen ja lisääntymisen estäminen ovat tärkeässä asemassa mutta vaativat pitkäjänteistä toimintaa ja resursseja.

Riskiä zikavirusepidemian leviämisestä Suomeen ei käytännössä ole, sillä zikaviruksen tunnetut levittäjähyttysyhyttyslajit eivät menesty nykyilmastossamme. Epidemia koskettaa kuitenkin Suomea matkailijoiden välityksellä. Kesäkuun 2015 jälkeen muutamalla suomalaisella on diagnosoitu zikavirusinfektio (22,30). Suomessa THL on seurannut zikavirusepidemian kehittymistä vuodesta 2015 alkaen etenkin kansainvälisten varhaisvaroitusjärjestelmien ja tiedonvaihtokanavien kautta (Euroopan tautikeskus ECDC ja WHO). Terveydenhuollon ammattilaisia on ohjeistettu ottamaan huomioon zikavirusinfektion mahdollisuus epide-

mia-alueilta palaavilla matkailijoilla ja muistut-tamaan näille alueille matkustavia hyttysenpis-toilta suojautumisen merkityksestä. Laborato-riotutkimuksia zikaviruksen osalta suositellaan, mikäli potilas on matkustanut aktiivisella epidemia-alueella ja kärsinyt matkan aikana tai kolmen viikon kuluessa paluustaan kahdesta tai useammasta seuraavista oireista: kuume, silmä-tulehdus, ihottuma, nivel- tai lihaskivut. THL:n verkkosivuilla olevien linkkien kautta selviävät ajankohtaiset epidemia-alueet ja päivittyvä tarkempi käytännön ohjeistus (35). Raskaana olevia suositellaan toistaiseksi harkitsemaan muiden kuin välttämättömien matkojen lykkää-mistä alueille, joilla zikavirus leviää aktiivisesti, sekä suojautumaan mahdolliselta seksivälitteiseltä tartunnalta, jos kumppani on matkustanut epidemia-alueella (**TAULUKKO**).

Raskaudenaikaisen oireettomankin zika-virustartunnan on raportoitu aiheuttaneen si-kiön kehityshäiriöitä (36). Epäiltäessä raskaana olevan zikavirustartuntaa terveydenhuollon ammattilaiset voivat tarvittaessa konsultoida sairaanhoitopiirin infektio lääkäriä ja päivystys-aikana HUS:n infektio päivystäjää.

Nykyiset suosituksot ovat varotoimia, joita muutetaan, kun varmempaa tietoa on saatavil-la. ECDC on näiden toimien lisäksi antanut ohjeita Etelä-Euroopan alueille, joilla olosuh-teet endeemiselle leviämislle ovat olemassa *Ae. aegypti*- ja *Ae. albopictus*-hyttysten esiinty-misen vuoksi, jotta matkailijoiden infektioiden seuranta ja varhainen tunnistaminen sekä hyttyspopulaatioiden kartoitus ja torjuntatoimet tehostuisivat (37).

Tulevaisuudennäkymiä

Maailman terveysjärjestö julkaisi 9.4.2016 nä-kemyksensä zikavirustutkimuksen kolmesta painopistealueesta: 1. moninkertaiset (multi-plex) testit zikaviruksen erottamiseksi muista flaviviruksista, 2. ei-elävät rokotteet hedelmäl-lisessä iässä olevien naisten suojaamiseksi sekä 3. innovatiiviset hyönteisiltä suojautumisen menetelmät. Koska zikavirus on nykynäkemyk-sen mukaan vaarallisin alkioille ja sikiölle, olisi tärkeintä kehittää raskautta suunnitteleville ja mahdollisesti raskaana oleville tehokas ja mah-

TAULUKKO. Epidemia-alueilla matkustaneiden tärkeimmät zikavirusinfektioon liittyvät kysymykset ja vastaukset raskauden tai sen toiveen osalta. Raskaana olevia sekä raskautta suunnittelevia kehoitetaan yleensä olemaan matkustamatta epidemia-alueille (35).

Epidemia-alueilla matkustanut nainen	Raskaana	Suunnittelee raskautta
Zikavirusoireita	Jos matkan päättymisestä alle 3 viikkoa, neuvolalääkäri konsultoi infektiolääkäriä testausta varten	Raskauden yritys yli 8 viikon kuluttua tervehdyntymisestä
Oireeton	Ei toimenpiteitä	Raskauden yritys yli 8 viikon kuluttua alueelta poistumisesta
Epidemia-alueilla matkustanut mies	Puoliso raskaana	Suunnittelee raskautta
Zikavirusoireita tai todettu zikavirustartunta	Kondomisuojaus koko loppuraskauden ajan	Kondomisuojaus 6 kk:n ajan
Oireeton	Kondomisuojaus koko loppuraskauden ajan	Kondomisuojaus 8 viikon ajan alueelta poistumisen jälkeen

dollisimman turvallinen rokote. Tehtävä on vaikea, sillä rokotteita on tavanomaisesti kehitetty muille kuin kyseiselle kohderyhmälle.

Zikaviruksen sukulaisviruksille kehitetyt rokotteet ja niiden parissa tehty tutkimustyö on mahdollistanut nopean etenemisen myös zikavirusrokotteen kehittämisessä. Sekä uudenlaisen DNA-rokotteen että inaktivoituun virukseen perustuvan rokotteen on hiirikokeissa osoitettu suojaavan zikavirusinfektioilta (38). Lisäksi kehitteillä on myös elävään, heikennettyyn virukseen perustuvia rokotteita. Kliiniset kokeet ensimmäisillä rokote-ehdokkailla ovat alkaneet, ja ensimmäisen vaiheen kokeiden oletetaan valmistuvan vuoden 2016 loppuun mennessä (39). Aiemmin uuden rokotteen kehittämisessä meni keskimäärin 12 vuotta ennen kuin eläinkokeista edettiin rekisteröityyn tuotteeseen. Ebolarokotteen kehittelyn opit siitä, miten säätelypolkuja voidaan nopeuttaa tuoteturvallisuudesta tinkimättä, pääsevät nyt hyvään käyttöön (40). Siitä huolimatta pessimistit arvelevat, että mikään zikavirusrokote ei ehdi valmiiksi tämän epidemian aikana. Kun epidemia laantunee väestön luontaisen immuniteetin lisääntyessä, rokotteen tehon tutkiminen vaikeutuu ja yleensä myös kiinnostus kalliiden kliinisten tutkimusten rahoittamiseen vähenee.

Lopuksi

Rokotekehittelyn ohessa tutkimustietoa kerätty zikaviruksen ja siihen liitettyjen vakavien

komplikaatioiden välisestä yhteydestä. Jääkin nähtäväksi, osoittautuuko jokin viruksen tai isännän ominaisuus ratkaisevaksi. Onko zikavirus aiheuttanut sikiöhäiriöitä jo aiemmin Afrikassa ja Aasiassa mutta jäänyt puutteellisen terveydenhuollon ja suurehkon laumaimmuniteetin takia havaitsematta vai onko uusi epidemian viruslinja hanakampi aiheuttamaan näitä komplikaatioita? Tätä ei vielä tiedetä, mutta vanhojen afrikkalaisten ja uusien epidemisten viruskantojen käyttäytymiseroja in vitro -tutkimuksissa ja eläinmalleissa selvitetään paraikaa. Tutkimukset ovat vasta alustavia, mutta useat in vitro -tutkimukset osoittavat viruksen kykyä kasvaa erilaistumattomissa hermosoluissa ja tuhota niitä – toisaalta myös infektoida niitä pitkäaikaisesti. Selvyyttä ei vielä ole myöskään muiden infektioiden tai geneettisen taustan vaikutuksesta zikavirusinfektion lopputulokseen. Zikaviruksen voidaan odottaa leviävän kaikkialle, missä sille löytyy sopiva vektorihyönteislaji, ja levinneisyyskarttoja päivitetään usein. Elokuun alkuun 2016 mennessä zikavirus oli levinnyt jopa Floridaan saakka (13). Leviäminen eteläiseen Eurooppaan on mahdollista, ja siihen tulee varautua. Yhdysvalloissa, Australiassa ja Euroopassa on viime vuosien aikana todettu useita endeemisiä dengue-epidemioita, jotka ovat kuitenkin olleet hyvin rajallisia eivätkä ole johtaneet laajamittaiseen epidemiaan. Sama on arvioiden mukaan odotettavissa myös zikan osalta (41). ■

KIRJALLISUUTTA

1. WHO statement on the first meeting of the International Health Regulations (2005) (IHR 2005) Emergency Committee on Zika virus and observed increase in neurological disorders and neonatal malformations. WHO statement 1.2.2016. <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2016/1st-emergency-committee-zika/en/>.
2. Heymann DL, Hodgson A, Sall AA, ym. Zika virus and microcephaly: why is this situation a PHEIC? *Lancet* 2016;387:719–21.
3. Dick GW, Kitchen SF, Haddow AJ. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1952;46:509–20.
4. Petersen LR, Jamieson DJ, Powers AM, Honein MA. Zika Virus. *N Engl J Med* 2016;374:1552–63.
5. Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, ym. Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerg Infect Dis* 2008;14:1232–9.
6. Faye O, Freire CC, Iamarino A, ym. Molecular evolution of Zika virus during its emergence in the 20(th) century. *PLoS Negl Trop Dis* 2014;8:e2636.
7. Zika virus and complications. WHO programmes [luettu 1.8.2016]. <http://www.who.int/emergencies/zika-virus/en/>.
8. Zika outbreak in the Americas and the Pacific. European Centre for Disease Prevention and Control [luettu 1.8.2016]. http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/zika_virus_infection/zika-outbreak/.
9. Chambers TJ, Hahn CS, Galler R, Rice CM. Flavivirus genome organization, expression, and replication. *Annu Rev Microbiol* 1990;44:649–88.
10. Wong PS, Li MZ, Chong CS, ym. *Aedes (Stegomyia) albopictus* (Skuse): a potential vector of Zika virus in Singapore. *PLoS Negl Trop Dis* 2013;7:e2348.
11. Ayres CF. Identification of Zika virus vectors and implications for control. *Lancet Infect Dis* 2016;16:278–9.
12. Gardner LM, Chen N, Sarkar S. Global risk of Zika virus depends critically on vector status of *Aedes albopictus*. *Lancet Infect Dis*, julkaistu verkossa 17.3.2016.
13. Zika virus. Centers for Disease Control and Prevention [luettu 1.8.2016]. <http://www.cdc.gov/zika/>.
14. Besnard M, Lastere S, Teissier A, ym. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Euro Surveill* 2014;19:20751.
15. Mlakar J, Korva M, Tul N, ym. Zika virus associated with microcephaly. *N Engl J Med* 2016;374:951–8.
16. Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IM, ym. Possible association between Zika virus infection and microcephaly – Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:59–62.
17. Cauchemez S, Besnard M, Bompard P, ym. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013–15: a retrospective study. *Lancet* 2016;387:2125–32.
18. Cao-Lormeau VM, Blake A, Mons S, ym. Guillain-Barré syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *Lancet* 2016;387:1531–9.
19. Mécharles S, Herrmann C, Poullain P, ym. Acute myelitis due to Zika virus infection. *Lancet* 2016;387:1481.
20. Carteaux G, Maquart M, Bedet A, ym. Zika virus associated with meningoencephalitis. *N Engl J Med* 2016;374:1595–6.
21. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, Petersen LR. Zika virus and birth defects – reviewing the evidence for causality. *N Engl J Med* 2016;374:1981–7.
22. Driggers RW, Ho CY, Korhonen EM, ym. Zika virus infection with prolonged maternal viremia and fetal brain abnormalities. *N Engl J Med* 2016;374:2142–51.
23. de Fatima Vasco Aragao M, van der Linden V, Brainer-Lima AM, ym. Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly: retrospective case series study. *BMJ* 2016;353:i1901.
24. Brasil P, Pereira JP Jr, Raja Gabaglia C, ym. Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro – preliminary report. *N Engl J Med*, julkaistu verkossa 4.3.2016.
25. Quicke KM, Bowen JR, Johnson EL, ym. Zika virus infects human placental macrophages. *Cell Host Microbe* 2016;20:83–90.
26. Hanners NW, Eitson JL, Usui N, ym. Western Zika virus in human fetal neural progenitors persists long term with partial cytopathic and limited immunogenic effects. *Cell Rep* 2016;15:2315–22.
27. Garcez PP, Loiola EC, Madeiro da Costa R, ym. Zika virus impairs growth in human neurospheres and brain organoids. *Science* 2016;352:816–8.
28. Li C, Xu D, Ye Q, ym. Zika virus disrupts neural progenitor development and leads to microcephaly in mice. *Cell Stem Cell* 2016;19:120–6.
29. Dudley DM, Aliota MT, Mohr EL, ym. A rhesus macaque model of Asian-lineage Zika virus infection. *Nat Commun* 2016;7:12204.
30. Korhonen EM, Huhtamo E, Smura T, ym. Zika virus infection in a traveller returning from the Maldives, June 2015. *Euro Surveill* 2016;21.
31. Laboratory tests for Zika virus diagnostic. European Centre for Disease Prevention and Control [luettu 1.8.2016]. http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/zika_virus_infection/patient-case-management/Pages/laboratory-tests-diagnostic.aspx.
32. Huzly D, Hanselmann I, Schmidt-Chanasit J, Panning M. High specificity of a novel Zika virus ELISA in European patients after exposure to different flaviviruses. *Euro Surveill* 2016;21.
33. HUSLAB tutkimusohjekirja [verkkotietokanta]. <http://huslab.fi/ohjekirja/>.
34. Villamil-Gómez WE, González-Camargo O, Rodríguez-Ayubi J, ym. Dengue, chikungunya and Zika co-infection in a patient from Colombia. *J Infect Public Health*, julkaistu verkossa 3.1.2016.
35. Zikavirus – ohjeita terveydenhuollolle. Terveyden ja hyvinvoinnin laitos [luettu 1.8.2016]. <https://www.thl.fi/fi/web/infektioaudit/taudit-ja-mikrobit/virusaudit/zika/ohjeita-terveydenhuollolle>.
36. Pacheco O, Beltrán M, Nelson CA, ym. Zika virus disease in Colombia – preliminary report. *N Engl J Med*, julkaistu verkossa 15.6.2016.
37. Vasconcelos P, Marrama L, Wiltshire E, ym. Zika virus disease epidemic: preparedness planning guide for diseases transmitted by *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*. Tukholma: European Centre for Disease Prevention and Control 2016. http://ecdc.europa.eu/en/publications/_layouts/forms/Publication_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=1464.
38. Larooca RA, Abbink P, Peron JP, ym. Vaccine protection against Zika virus from Brazil. *Nature*, julkaistu verkossa 8.6.2016.
39. Morrison C. DNA vaccines against Zika virus speed into clinical trials. *Nat Rev Drug Discov* 2016;15:521–2.
40. Cavaleri M, Thomson A, Salmonson T, Hemmings RJ. A viewpoint on European Medicines Agency experience with investigational medicinal products for Ebola. *Clin Trials* 2016;13:101–4.
41. Guzzetta G, Poletti P, Montarsi F, ym. Assessing the potential risk of Zika virus epidemics in temperate areas with established *Aedes albopictus* populations. *Euro Surveill* 2016;21.

SUMMARY

Zika virus

The World Health Organization declared an international health emergency due to the new severe neurological disorders associated with the Zika virus epidemic. The connection between Zika virus infection and congenital developmental disorders is under intense research. For microcephaly, the evidence about a cause-effect relationship has now been approved as being sufficient. On the basis symptoms, Zika virus infection is indistinguishable from dengue or chikungunya fever, which occur in the same regions. Zika virus infection is proven by demonstrating the presence of Zika virus derived nucleic acids or IgM and IgG antibodies in patient specimens. Pregnant women should avoid travelling to epidemic regions and also protect themselves against a possible sexually transmitted infection. Vaccines are also in development.

EILI HUHTAMO, FT, virologian dosentti

Virologian osasto, Medicum, HY

ANNE J. JÄÄSKELÄINEN, FT, virologian dosentti, sairaalamikrobiologi

HUSLAB, Kliininen mikrobiologia ja Virologia ja immunologia ja

Virologian osasto, ja Medicum, lääketieteellinen tiedekunta, HY

JUSSI SANE, FT, erikoistutkija, epidemiologi

Infektiotautien torjuntayksikkö, infektiotaudit, THL

HANNA NOHYNEK, LT, ylilääkäri, kansainvälisen terveydenhuollon erityispätevyys

Rokotusohjelmayksikkö, Terveydenhuollon osasto, THL

Lääkärikeskus Aava, matkailuklinikka

OLLI VAPALAHTI, LT, zoonosivirologian professori

Virologian osasto, Medicum, HY

Eläinlääketieteellisten biotieteiden osasto, HY

HUSLAB, Kliininen mikrobiologia, Virologia ja immunologia

SIDONNAISUUDET

Kirjoittajilla ei ole sidonnaisuuksia