

Infektionen des Menschen mit Affenpocken

Human monkeypox

Autoren

Andreas Nitsche, Livia Schrick, Lars Schaade

Institut

Robert Koch-Institut, Zentrum für Biologische Gefahren und Spezielle Pathogene, Konsiliarlabor für Pockenviren

Key words

smallpox – monkeypox – zoonoses

Bibliografie

DOI 10.1055/a-0822-0273

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. rer. nat. Andreas Nitsche
Zentrum für Biologische Gefahren und Spezielle Pathogene
Hochpathogene Viren (ZBS 1)
Konsiliarlabor für Pockenviren
Robert Koch-Institut
Seestr. 10, 13353 Berlin
E-Mail: NitscheA@rki.de

ZUSAMMENFASSUNG

Die Affenpocken wurden das erste Mal im Jahr 1958 bei Makaken in Gefangenschaft beobachtet; beim Menschen sind sie seit 1970 bekannt durch die Infektion eines 9 Monate alten Jungen in der Demokratischen Republik Kongo. Affenpocken sind eine seltene, vesikulär-pustulöse Erkrankung, die vor allem in Zentral- und Westafrika in tropischen Regenwäldern auftritt. Die Krankheit ähnelt den echten

Pocken, die durch das Variola-Virus verursacht werden, verläuft jedoch in der Regel milder. Trotzdem können gerade bei Kindern bis zu 10 % der Infizierten versterben. Mensch-zu-Mensch-Übertragungen beobachtet man mit Infektionsketten bis zu maximal 6 Personen; zahlreiche Infektionen finden aber auch durch direkten Kontakt zu infizierten wildlebenden Tieren statt. Es gibt keine spezifische Impfung oder Therapie für Affenpocken, jedoch sind präventive und therapeutische Maßnahmen gegen die echten Pocken auch wirksam gegen Affenpocken. Die Importe von Affenpocken in die USA im Jahr 2003 und nach Großbritannien im Jahr 2018 zeigen, dass auch in Deutschland eine erhöhte Aufmerksamkeit und eine sichere schnelle Diagnostik nötig sind.

ABSTRACT

Monkeypox were first recognized in 1958 in captive macaques. Human monkeypox were diagnosed for the first time in the Democratic Republic Congo in a 9-month-old boy in 1970. Monkeypox are a rash disease that is endemic in tropical rainforests in Central and West Africa. Though milder than smallpox, the disease is similar in its clinical presentation with lethality of up to 10 %, especially in children. Human-to-human transmission has been observed with the longest chain of 6 individuals. Outbreaks usually start with introduction of the virus by zoonotic infection from diseased animals. There is no specific treatment or vaccination for monkeypox; however, measures used to contain smallpox are usually also effective for monkeypox. The import of monkeypox to the USA in 2003 and to the UK in 2018 has clearly underlined the need for reliable rapid diagnostics for poxviruses and for an improved awareness in the medical community.

Einleitung

Eine Reihe von Pockenviren können Infektionen des Menschen hervorrufen [1]. Bis auf das Variola-Virus, den Erreger der echten Pocken oder Blattern beim Menschen, und das Molluscum-contagiosum-Virus, die ausschließlich den Menschen infizieren, handelt es sich bei allen anderen natürlich auftretenden Pockeninfektionen des Menschen um Zoonosen. Dabei werden die Viren vom Tier auf den Menschen übertragen [2]. So kennt man aus Zentral- und Westafrika die sogenannten Affenpocken, die man heute zu den „re-emerging diseases“ zählt [3]. Sie werden von Affenpockenviren verursacht, die in einigen Regionen Zentral- und Westafrikas endemisch sind. In den letzten Jahrzehnten hat man eine zunehmende Anzahl von Ausbrüchen beobachtet (► Abb. 1). In der Demokratischen Republik Kongo (DRC) registriert man pro Jahr mehr als 1000 Fälle [4], und auch in anderen afrikanischen Ländern nimmt die Anzahl der Affenpockeninfektionen beim Menschen zu (► Tab. 1). Allein im Jahr 2017 wurden Affen-

pockenfälle aus der Zentralafrikanischen Republik, der DRC, Liberia, Nigeria, der Republik Kongo und Sierra Leone bestätigt. Bedenkt man die stark unterschiedlichen Kapazitäten der Gesundheitssysteme afrikanischer Länder und die teilweise extrem schwierige Erreichbarkeit einzelner Regionen, ist von einer hohen Dunkelziffer auszugehen. Seit 2017 findet in Nigeria der dort bislang größte Ausbruch statt mit 269 Fällen und 7 Todesfällen bis Ende 2018.

Im Jahr 2003 wurden das erste Mal Infektionen mit Affenpockenviren bei Tier und Mensch in den USA nachgewiesen [5]. Im Jahr 2018 reisten mit Affenpockenviren infizierte Personen in das Vereinigte Königreich und nach Israel ein [6].

Das Affenpockenvirus

Der Erreger der Affenpocken ist das Affenpockenvirus. Es gehört zur Familie der Pockenviren (Unterfamilie Chordopockenviren, Genus Orthopockenviren) und ist eng ver-

wandt mit dem Variola-Virus, dem Erreger der Menschenpocken [1]. Weitere Verwandte des Affenpockenvirus sind die zur Impfung gegen echte Pocken eingesetzten Vaccinia-Viren sowie die Kuhpockenviren. Letztere können heutzutage in Deutschland und Eurasien durch Nagetiere und Katzen auf den Menschen übertragen werden.

Allen Orthopockenviren ist gemeinsam, dass sie mit $200 \times 250 \times 300$ nm sehr große umhüllte Viren darstellen. Sie besitzen ein doppelsträngiges DNA-Genom von 190 000–230 000 Basenpaaren und kodieren für circa 200 Proteine. Als Besonderheit für DNA-Viren replizieren Orthopockenviren im Zytoplasma der infizierten Zelle und nicht im Zellkern [1].

Im Vergleich zu den Variola-Viren besitzen Affenpockenviren ein breites Wirtsspektrum und können diverse Säugetierspezies infizieren. Genomanalysen von Affenpockenvirus-Isolaten aus verschiedenen Ausbrüchen in Afrika haben gezeigt, dass diese Viren in 2 Gruppen unterteilt werden können: die westafrikanischen und die zentralafrikanischen Viren aus dem Kongobecken [7]. Letztere führen zu Infektionen mit höherer Letalität (CFR ca. 11 vs. 1 %), schwereren Krankheitsverläufen, höheren Reproduktionszahlen (R_0 : 0,8 vs. 0,3) und einer deutlicher nachweisbaren Virämie. Dies ist konsistent mit einem Funktionsverlust des „complement control proteins“, das in intakter Form bei zentralafrikanischen Virusstämmen zur Inhibition der komplementvermittelten Virusneutralisierung führt [8]. Westafrikanische Stämme verursachen vergleichsweise mildere Infektionen.

Epidemiologie

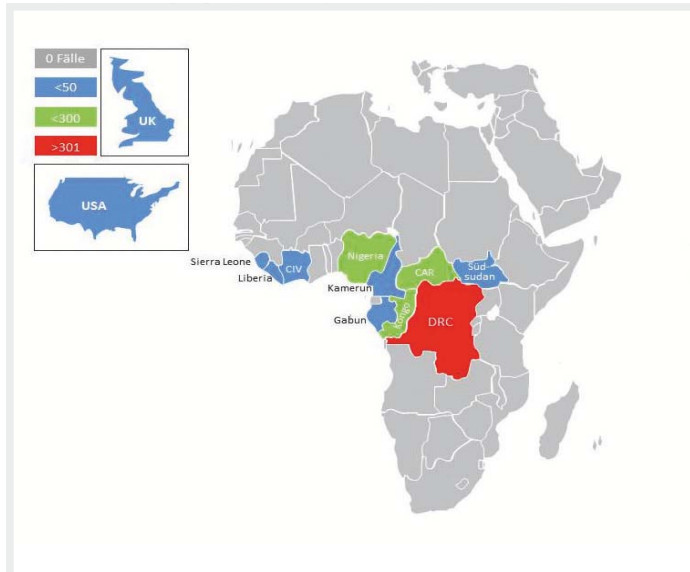
Bei den Affenpocken des Menschen handelt es sich um eine zoonotische Infektion, wobei das tierische Reservoir der Affenpockenviren nicht bekannt ist. Studien zur Prävalenz von Orthopockenviren beziehungsweise Affenpockenviren in wildlebenden Spezies in Endemiegebieten konnten zeigen, dass Nagetiere der Spezies *Funisciurus* (Rotschenkelhörnchen), *Heliosciurus* (Sonnenhörnchen) sowie die Gambia-Riesenhamsterratte (*Cricetomys gambianus*) und verschiedene andere Mäuse- und Rattenspezies Antikörper gegen Orthopockenviren besaßen [9]. Bei den nicht humanen Primaten wurden Mangaben, Meerkatzen und Stummelaffen als seropositiv identifiziert. Die Isolierung des Virus gelang bisher jedoch nur aus einem wildlebenden Afrikanischen Hörnchen (*Funisciurus anerythrus*) und einer Rußmangabe (*Cercocebus atys*); beide Tiere waren schwer krank und hatten Läsionen am gesamten Körper [10, 11]. Die primäre Infektion eines Menschen findet in Ausbrüchen in der Regel durch Kontakt zu infizierten Tieren oder „bushmeat“ statt. Die genaue Tierspezies, die für Ausbrüche beim Menschen verantwortlich ist, ist jedoch nicht bekannt.

Verschiedene Studien zur Ermittlung der Seroprävalenz von Affenpocken in zentral- und westafrikanischen Län-

► **Tab. 1** Ausbrüche von Affenpocken beim Menschen.

Land	Jahr	Anzahl Fälle
Demokratische Republik Kongo (DRC)	1970	1
	>2015 endemisch	1000/Jahr
Elfenbeinküste (CIV)	1971	1
	1981	1
Gabun	1987	3
	1991	5
Israel	2018	1
Kamerun	1975	2
	1990	4
Republik Kongo	2003	11
	2009	2
	2017	88
Liberia	1970	4
	2017	2
Nigeria	1971	2
	1978	1
	2017/18	269
Sierra Leone	1970	1
	2014	1
	2017	1
Südsudan	2005	19
USA	2003	47
Vereinigtes Königreich	2018	3
Zentralafrikanische Republik (CAR)	1984	6
	2001	4
	2010	2
	2015	13
	2016	27
	2017	8

dern konnten zeigen, dass auch nicht geimpfte Personen Antikörper gegen Orthopockenviren besitzen können. Beispielsweise konnten für die Elfenbeinküste und die DRC Seroprävalenzen von 19 und 26 % in der nicht geimpften sowie 80 und 96 % in der geimpften Bevölkerung gezeigt werden [12]. Eine Studie in der DRC konnte bei 1,7 % der Nichtgeimpften sogar IgM-Antikörper nachweisen [13]. Eindeutige Aussagen zu den Infektionsquellen lassen sich jedoch daraus nicht ableiten, da die dafür erforderlichen Daten, wie der Kontakt zu „bushmeat“, Jagdverhalten et cetera, nicht immer gewonnen werden konnten und selbst dann nicht immer belastbar sein müssen. Darüber hinaus ist die serologische Differenzierung von Orthopockenviren methodisch nicht einfach und die Ergebnisse sind je nach angewendetem Verfahren nicht vergleichbar. Daher ist es möglich, dass nicht alle untersuchten Individuen, die seroreaktiv mit Orthopockenviren sind, eine Infektion mit Affenpocken durchlebt haben müssen. Gerade in den letzten Jahren wurden einige neuartige Pockenviren in Mensch und Tier identifiziert, die möglicherweise zu kreuzreaktiven Antikörpern führen könnten [14]. Besonderes Potenzial haben hier die Kuhpockenviren, die ein extrem großes Wirtsspektrum besitzen und ihr Reservoir sehr wahrscheinlich in Nagetieren haben [15]. Auch



► **Abb. 1** Länder mit Übertragungen von Affenpocken auf den Menschen.

Quelle: Prof. Dr. Andreas Nitsche

solche Viren könnten parallel zu Affenpockenviren in afrikanischen Ländern zirkulieren und zu unerkannten, nicht beachteten oder fehlinterpretierten Infektionen führen.

Affenpocken beim Menschen

Die Affenpocken beim Menschen ähneln hinsichtlich der Manifestation und des zeitlichen Verlaufs den ordinären, diskreten echten Pocken oder Blattern, die Infektion verläuft jedoch milder [16]. Dabei sind die Verläufe in der Regel bei solchen Patienten noch milder, die vorher mit Vaccinia-Viren gegen echte Pocken geimpft wurden.

Nach einer Inkubationszeit von 6–16 Tagen (5–21) und einem klassischen Prodromalstadium setzt zuerst Fieber ein ($>38,3^{\circ}\text{C}$), begleitet von Kopfschmerzen, Muskelschmerzen und Erschöpfungszuständen. Die typischen Hauteffloreszenzen zeigen sich bei der Mehrheit der Patienten 1–3 Tage später, bevorzugt im Gesicht und an den Handflächen und Fußsohlen. Mit Beginn der Hauteffloreszenzen kann die Infektion über Tröpfchen, Blut oder durch direkten Kontakt mit den virushaltigen Hautläsionen übertragen werden oder seltener durch Kontakt mit kontaminierten Gegenständen. Bei Geimpften ist die Anzahl der Hauteffloreszenzen geringer als bei Nichtgeimpften und kann in letzteren mehr als 1000 betragen. Die Hautläsionen durchlaufen über einen Zeitraum von 14 Tagen die charakteristischen Stadien Macula, Papula, Vesicula und Pustula, die letztlich verkrusten und abfallen [17]. Dies erfolgt am gesamten Körper simultan, was eine Besonderheit unter den Hautinfektionen darstellt und daher zur Erkennung einer Infektion mit Affenpockenviren oder Variola-Viren genutzt werden kann. Im Gegensatz dazu beobachtet man bei der häufigsten Differenzialdiagnose

zu Affenpocken, den durch ein Herpesvirus verursachten Windpocken, die Hautveränderungen zur gleichen Zeit in verschiedenen Stadien. Eine klinische Differenzierung der Affenpocken von den echten Pocken ist jedoch nicht ohne weiteres möglich. Wegweisend ist hier die nur bei an Affenpocken Erkrankten früh auftretende Lymphadenopathie, die bei Patienten mit echten Pocken ausbleibt. Circa 90 % der nicht geimpften und 50 % der gegen echte Pocken geimpften Patienten zeigen 1–2 Tage nach dem Einsetzen des Fiebers vor allem submaxillare und zervikale Lymphknoten mit einem Durchmesser von 1–4 cm, die gut tastbar und schmerzhaft sein können. Auch eine generalisierte Lymphadenopathie ist möglich [16]. Tabelle 2 fasst die wichtigen klinischen Charakteristika der Affenpocken und viraler Differenzialdiagnosen zusammen.

Die Schwere des Verlaufs der Affenpockeninfektion korreliert in der Regel mit einer fehlenden Impfung gegen die echten Pocken, geringerem Alter und dem immunologischen Allgemeinzustand der Patienten [9]. Komplikationen durch bakterielle Sekundärinfektionen stellen ein häufiges Problem dar und können zu Pneumonien führen. Seltener treten Erbrechen und Durchfall auf.

Die Letalität der Affenpockeninfektion beim Menschen beträgt circa 10 %. Todesfälle treten deutlich häufiger bei nicht geimpften Kindern auf. Dabei spielt es offensichtlich keine Rolle, ob es sich um eine Primärinfektion durch Kontakt zu infizierten Tieren handelt oder um eine Mensch-zu-Mensch-Übertragung. Die Todesursache ist häufig Multiorganversagen. Mehr als 90 % der Überlebenden behalten keine Folgeschäden durch die Infektion, die in der Regel selbstlimitierend ist und nach circa 21 Tagen abheilt. Bei den verbleibenden 10 % stellen vor allem Erblindung und entstehende Vernarbungen die häufigsten Probleme dar (► Abb. 2).

Diagnostik der Affenpocken

Klinische Differenzialdiagnosen von Bedeutung sind die echten Pocken, Windpocken, Masern, bakterielle Hautinfektionen, Krätze, Syphilis und medikamentenassoziierte Allergien. Die molekulare Diagnostik in Speziallaboren ist der sicherste Weg zur Identifizierung einer Affenpockeninfektion [18]. Das beste Untersuchungsmaterial stellen Kruste oder Vesikelflüssigkeit dar, die trocken und ohne Transportmedien in das Labor geschickt werden sollten. Obwohl die Elektronenmikroskopie eine schnelle Erkennung von Orthopockenviruspartikeln gerade aus Hautläsionen ermöglicht, ist eine Speziesdifferenzierung nur auf Genomebene möglich. Dies bedeutet die Durchführung einer affenpockenvirusspezifischen PCR oder die Sequenzierung eines orthopockenvirusgenerischen PCR-Fragments. Heutzutage kann auch das „Next Generation Sequencing“ sehr schnell und effizient zur Speziesdifferenzierung herangezogen werden. Auch wenn die Anzucht der Viren aus klinischem Material in der Regel

► **Tab. 2** Symptome der Affenpocken und relevanter differenzialdiagnostischer Virusinfektionen.

	MPXV	VARV	VZV	VACV	CPXV
Mensch-zu-Mensch-Übertragung	Ja	Ja	Ja	Ja	Nicht gezeigt
Tierkontakte	Nager, Primaten	Nein	Nein	Rinder	Nager, Katzen
Inkubationszeit in Tagen	6–16	12–14	14–17	3–42	7–14
Infektion	Systemisch	Systemisch	Systemisch	Lokal, sehr selten systemisch	Lokal, sehr selten systemisch
Wesentliche Symptome					
• Fieber • Prodromalfieber	38,5–40,5 °C Ja	>40,0 °C Ja	<38,8 °C Selten	Selten, niedrig Selten	Selten Selten
• Hauteffloreszenzen	Multiple	Multiple	Multiple	Einzel, bei generalisierter Vaccinia multiple	Einzel, bei generalisierten Kuhpocken multiple
• An Handflächen und Fußsohlen	Ja	Ja	Selten	Bei generalisierter Vaccinia	Bei generalisierter Kuhpocken
• Verteilung	Zentrifugal	Zentrifugal	Zentripetal	–	–
• Progression	Synchron, 1–2 Tage pro Stadium	Synchron, 1–2 Tage pro Stadium	Asynchron, schnell	–	–
Lymphadenopathie	Ja	Nein	Nein	Ja	Selten
Malaise	Ja	Ja	Ja	Ja	Selten
Kopfschmerz	Ja	Ja	Ja		Selten
Letalität	1–10 %	10–50 %	Neonatal – 30 %	Nur bei immunsupprimierten schweren Verläufen	Nur bei immunsupprimierten schweren Verläufen
Krankheitsdauer in Tagen	14–21	21–28	10–14	7–14	21–56
Reiseanamnese	West- und Zentralafrika	–	Nein	Südamerika (oder nach Impfung)	Nein

MPXV: Affenpockenvirus; VARV: Variola-Virus; VZV: Varizellenvirus; VACV: Vaccinia-Virus; CPXV: Kuhpockenvirus

problemlos möglich ist, stellt dieses Verfahren für die Primärdiagnostik keine relevante Alternative dar. Ein Schnelltest für den Einsatz in Endemiegebieten steht zurzeit nicht zur Verfügung.

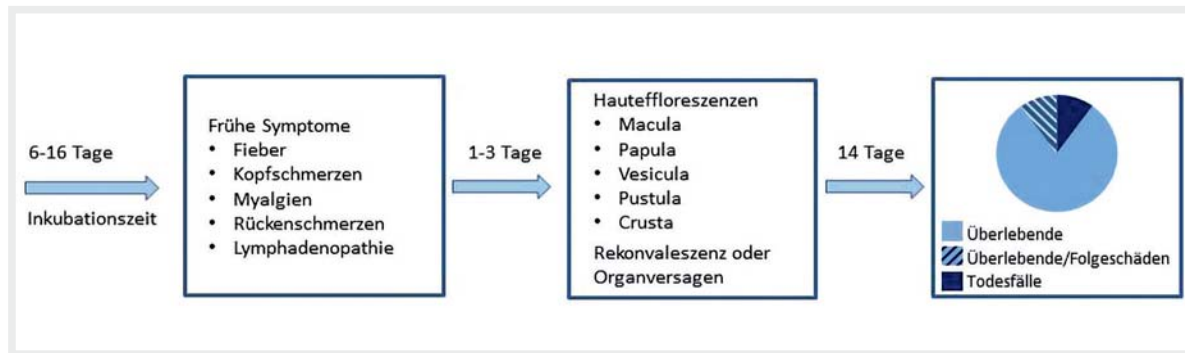
Therapie und Prophylaxe

Eine spezifische Impfung oder Therapie gibt es für die Affenpocken nicht. Jedoch lassen sich die für die Eradikation der echten Pocken beim Menschen ergriffenen Maßnahmen teilweise sehr effizient auf die Bekämpfung der Affenpocken übertragen.

Die systematische Einführung der Impfung gegen echte Pocken unter Nutzung verwandter Pockenviren bedeutete einen Durchbruch in der Infektionsmedizin [19]. So wurden die echten Pocken beim Menschen im Jahr 1980 durch die WHO für ausgerottet erklärt. Ermöglicht wurde die Eradikation durch eine global geführte Impfkampagne, die federführend durch die WHO seit 1967 jeden einzelnen Verdachtsfall für echte Pocken weltweit identifiziert und bei

Bedarf die Ausbreitung der Infektion durch Ringimpfungen eingedämmt hat [1].

Der dazu verwendete Impfstoff bestand aus einem dem Variola-Virus nahe verwandten Pockenvirus, dem Vaccinia-Virus. Diese beiden Viren sind sich antigenetisch so ähnlich, dass die Immunreaktion gegen Vaccinia-Virus ebenfalls Schutz vor Variola-Virus verleiht. Die sogenannte Kreuzprotektion ist bei circa 85 % aller Impfungen auch bei Affenpocken wirksam [3]. Dies zeigt sich unter anderem darin, dass gegen echte Pocken geimpfte Personen in der Regel mildere Krankheitsverläufe einer Affenpockeninfektion zeigen als nicht geimpfte Personen. Dabei ist zu bedenken, dass die Impfungen gegen die echten Pocken heute mehr als 40 Jahre zurückliegen und der Impfschutz nachlässt. Die zur Eradikation der echten Pocken verwendeten Vaccinia-Virus-Lebendimpfstoffe zeigten trotz hoher Wirksamkeit jedoch hohe Nebenwirkungsraten (1 tödliche Komplikation/1 Mio. Impfungen). Die Impfungen wurden nach der erfolgreichen Eradikation weltweit im Laufe der



► **Abb. 2** Schematischer Verlauf der Affenpockeninfektion.

Quelle: Prof. Dr. Andreas Nitsche

1980er Jahre eingestellt. Dadurch sinkt in der Bevölkerung mit fortschreitender Zeit der Anteil der gegen Pockenviren geimpften Personen, was auch einen abnehmenden Schutz vor den Affenpocken bedeutet.

Zurzeit impft man weltweit nur bestimmte Berufsgruppen in wenigen Ländern gegen die echten Pocken, wie zum Beispiel Militärpersonal oder sogenannte „First Responder“. Dazu verwendet man sogenannte Impfstoffe der zweiten Generation, in Zellkulturen vermehrte Vaccinia-Viren. Man impft durch mehrfaches Einstechen einer Virussuspension in die Haut mithilfe einer Bifurkationsnadel. Da es sich um einen replikationsfähigen Lebendimpfstoff handelt, kann man den Erfolg der Impfung an der Ausbildung einer Läsion an der Impfstelle nach einer Woche erkennen („take“ genannt).

Impfstoffe der dritten Generation replizieren aufgrund von Deletionen im Genom schlecht oder gar nicht in menschlichen Zellen. Sie basieren auf dem Vaccinia-Virus-Stamm MVA [20] oder LC16m8 [21] und rufen nach heutigem Kenntnisstand weniger Nebenwirkungen hervor. In der Europäischen Union ist seit 2013 der Impfstoff Imvanex® zur aktiven Immunisierung gegen echte Pocken beim Menschen zugelassen; in Japan wird der Impfstoff LC16m8 produziert. Während MVA-basierte Impfstoffe keinen „take“ hervorrufen, ist dies bei LC16m8-basierten Impfstoffen jedoch der Fall. Beide Impfstoffe gelten als sicherer als die der zweiten Generation [21, 22]. Dass sie einen genauso guten Schutz vor den echten Pocken verleihen, kann nicht garantiert werden, da diese Impfstoffe erst nach der Eradikation für die Anwendung am Menschen zugelassen worden sind und so nie in Ausbrüchen angewendet werden konnten. Experimentelle Daten aus Tiermodellen mit verschiedenen Orthopockenviren lassen jedoch erwarten, dass bei geringeren Nebenwirkungsraten ein vergleichbarer Schutz vor Infektionen mit Orthopockenviren erreicht werden kann [20]. Auch bei immunsupprimierten Personen scheint man die Impfstoffe der dritten Generation einsetzen zu können, was daher insgesamt eine vielversprechende Perspektive bietet, auch zum Schutz vor In-

fektionen mit Affenpockenviren in Afrika. Erste klinische Studien werden zurzeit in der Demokratischen Republik Kongo durchgeführt [23].

Die passive Immunisierung mit Vaccinia-Immunglobulin (VIG) war jahrelang die einzige Therapiemöglichkeit nach Infektion mit einem Orthopockenvirus, zum Beispiel zur Behandlung von Impfkomplicationen. Bei VIG handelt es sich um aufgereinigte Antikörper aus dem Blut mehrfach mit Vaccinia-Virus geimpfter Personen. Auch VIG ist nicht spezifisch für Variola-Viren und könnte zur Behandlung von Affenpocken eingesetzt werden. Jedoch ist dessen Verfügbarkeit gering.

Seit 2018 ist in den USA mit dem antiviralen Wirkstoff Tecovirimat (TPOXX®) ein Medikament zur spezifischen Behandlung der echten Pocken zugelassen [24]. Dabei handelt es sich um eine Substanz, die die erfolgreiche Ausbreitung der Viren im Körper verhindert. Auch wenn Tecovirimat bislang ausschließlich für die Behandlung der echten Pocken zugelassen ist, weisen zahlreiche Studien in Tiermodellen darauf hin, dass es auch die Vermehrung anderer Orthopockenviren wie der Affenpockenviren verhindert. Auch wenn Tecovirimat die erste spezifische Therapieoption für Infektionen mit Orthopockenviren darstellt, sind bereits resistente Virusstämme bekannt. Daher sind die Entwicklung und Zulassung weiterer Substanzen notwendig. Das Virostatikum Brincidofovir (CMX001) ist ein Derivat von Cidofovir [25], das für die Behandlung von verschiedenen Infektionen mit DNA-Viren verwendet wird. Es kann jedoch oral verabreicht werden und zeigt eine geringere Nephrotoxizität als Cidofovir. Brincidofovir ist in verschiedenen Tiermodellen wirksam gegen Orthopockenviren.

Bei Ausbrüchen oder bei Infektionsgefährdung sollte man sich unabhängig von den genannten spezifischen Maßnahmen zudem durch allgemeine präventive Maßnahmen vor Übertragungen schützen. Dies bedeutet die Vermeidung von Tier-zu-Mensch- wie von Mensch-zu-Mensch-Übertragungen. Informationen zum Risiko und Hinweise zum si-

cheren Umgang mit potenziellen Infektionsquellen wie Nagetieren und Primaten, gerade bei deren Verwendung als Nahrungsmittel, sollten umgehend zur Verfügung gestellt werden. Auch wenn die Affenpockenviren in Deutschland zur Risikogruppe 3 gehören, sollte der angemessene Personenschutz beim Umgang mit Patienten und klinischen Proben zwingend angewendet werden. Dies bedeutet idealerweise die Isolierung in einem Einzelzimmer sowie die Verwendung von Atemschutzmasken, Schutzbrillen und Einmalhandschuhen.

Affenpocken ex Afrika

Außerhalb von Afrika wurden Affenpocken bei Menschen lediglich 3-mal identifiziert: im Jahr 2003 in den USA und im Jahr 2018 im Vereinigten Königreich und in Israel.

Import in die USA 2003

Im Jahr 2003 wurde die erste Affenpockenerkrankung bei einem Menschen außerhalb des afrikanischen Kontinents nachgewiesen [5]. Die Centers for Disease Control and Prevention konnten einen Anfangsverdacht der behandelnden Klinik auf eine Pockeninfektion durch mehrere Verfahren (PCR, Sequenzierung und Elektronenmikroskopie) bestätigen. Das Virus wurde als Affenpockenvirus identifiziert.

Wie man heute weiß, wurde das Virus im Rahmen eines Transports 800 kleiner Säugetiere am 9. April 2003 aus Ghana nach Texas importiert. Unter 6 Nagetierspezies wurden insgesamt 12 Tiere positiv für Affenpockenvirus getestet. Darunter befanden sich Gambia-Riesenhamster, Rotschenkelhörnchen und Bilche. Diese unerkannt infizierten Tiere hielt man in enger Nähe zu Präriehunden, die angesteckt und vor der Ausbildung von Symptomen weiterverkauft wurden. Soweit bekannt, rief nur der direkte Kontakt zu infizierten Präriehunden eine Infektion bei Menschen hervor; Mensch-zu-Mensch-Übertragungen sind nicht dokumentiert. Insgesamt wurden in 6 Bundesstaaten 37 bestätigte und 10 wahrscheinliche Infektionen bei Menschen beschrieben. Abgesehen von 2 schweren Verläufen bei Kindern kam es zu keinen weiteren Komplikationen. Todesfälle gab es nicht.

Import in das Vereinigte Königreich 2018

Im September 2018 wurden im Vereinigten Königreich innerhalb von 3 Tagen bei 2 Personen unabhängig voneinander Affenpocken diagnostiziert [6]. Beide Patienten waren aus Nigeria eingereist. Wo genau die Ansteckung stattgefunden hat, ist nicht bekannt; einer der Patienten hatte möglicherweise Kontakt zu einem Patienten mit affenpockenähnlichen Symptomen und hatte „bushmeat“ verzehrt. Eine Verbindung zwischen beiden Patienten gab es nicht. Genetische Analysen zeigten, dass es sich um 2 verschiedene Virusvarianten der westafrikanischen Gruppe handelt, was auf unterschiedliche Infektionsquellen hinweist. Zwei Wochen später gab es einen dritten Fall. Die-

ser Patient war an der Behandlung des zweiten Patienten beteiligt, bevor die Diagnose Affenpocken gestellt worden war, was eine Mensch-zu-Mensch-Übertragung hochwahrscheinlich macht. Alle 3 Patienten überlebten die Infektion, weitere Fälle wurden nicht beobachtet.

Import nach Israel 2018

Im Oktober wurde berichtet, dass ein in Nigeria lebender israelischer Bürger circa eine Woche nach seiner Rückkehr nach Israel erkrankte. Die charakteristischen klinischen Symptome sowie die Labordiagnostik identifizierten eine Affenpockeninfektion. Der Patient wurde zu Hause isoliert und er erholte sich von der Infektion. Weitere Personen wurden nicht angesteckt.

Risikobewertung

Affenpocken beim Menschen sind in einigen Regionen Afrikas endemisch, die Anzahl der Ausbrüche scheint zuzunehmen (► Abb. 1), jedoch handelt es sich immer noch um eine wenig bekannte Erkrankung. Die im September 2018 aus Nigeria in das Vereinigte Königreich importierten Fälle belegen die grundsätzliche Möglichkeit, dass behandelnde Ärzte auch in Deutschland mit einer ihnen kaum bekannten Infektion konfrontiert werden könnten. Daher gilt es, das Bewusstsein für diese seltene Erkrankung zu schärfen. Dass die Affenpocken die Lücke der eradizierten echten Pocken füllen werden, ist zurzeit unwahrscheinlich. Selbst bei der virulenteren zentralafrikanischen Virusvariante sind Mensch-zu-Mensch-Übertragungen nur über kurze Infektionsketten bekannt. Eine Etablierung der Affenpockeninfektion in der menschlichen Population ist ohne regelmäßige zoonotische Einträge daher nicht zu erwarten.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Fenner F, Henderson DA, Arita I et al. Smallpox and its eradication. World Health Organization: Geneva; 1988, Im Internet: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/39485>
- [2] Lewis-Jones S. Zoonotic poxvirus infections in humans. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17: 81–89
- [3] Parker S, Nuara A, Buller RM et al. Human monkeypox: an emerging zoonotic disease. *Future Microbiol* 2007; 2: 17–34
- [4] Durski KN, McCollum AM, Nakazawa Y et al. Emergence of Monkeypox – West and Central Africa, 1970–2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018; 67: 306–310
- [5] Reed KD, Melski JW, Graham MB et al. The detection of monkeypox in humans in the Western Hemisphere. *N Engl J Med* 2004; 350: 342–350
- [6] Vaughan A, Aarons E, Astbury J et al. Two cases of monkeypox imported to the United Kingdom, September 2018. *Euro Surveill* 2018; 23: 1800509

- [7] Likos AM, Sammons SA, Olson VA et al. A tale of two clades: monkeypox viruses. *J Gen Virol* 2005; 86: 2661–2672
- [8] Hudson PN, Self J, Weiss S et al. Elucidating the role of the complement control protein in monkeypox pathogenicity. *PLoS One* 2012; 7: e35086
- [9] Damon IK. Status of human monkeypox: clinical disease, epidemiology and research. *Vaccine* 2011; 29 Suppl 4: D54–D59
- [10] Khodakevich L, Jezek Z, Kinzanzka K. Isolation of monkeypox virus from wild squirrel infected in nature. *Lancet* 1986; 327: 98–99
- [11] Radonić A, Metzger S, Dabrowski PW et al. Fatal monkeypox in wild-living sooty mangabey, Côte d'Ivoire, 2012. *Emerg Infect Dis* 2014; 20: 1009–1011
- [12] Leendertz SAJ, Stern D, Theophil D et al. A Cross-Sectional Serosurvey of Anti-Orthopoxvirus Antibodies in Central and Western Africa. *Viruses* 2017; 9: pii: E278
- [13] Lederman ER, Reynolds MG, Karem K et al. Prevalence of antibodies against orthopoxviruses among residents of Likouala region, Republic of Congo: evidence for monkeypox virus exposure. *Am J Trop Med Hyg* 2007; 77: 1150–1156
- [14] Townsend MB, Gallardo-Romero NF, Khmaladze E et al. Retrospective Proteomic Analysis of Serum After Akhmeta Virus Infection: New Suspect Case Identification and Insights into Poxvirus Humoral Immunity. *J Infect Dis* 2017; 216: 1505–1512
- [15] Vorou RM, Papavassiliou VG, Pierroutsakos IN. Cowpox virus infection: an emerging health threat. *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21: 153–156
- [16] McCollum AM, Damon IK. Human monkeypox. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 260–267
- [17] Centers for Disease Control and Prevention. Monkeypox. Im Internet: www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/index.html
- [18] Kurth A, Nitsche A. Fast and reliable diagnostic methods for the detection of human poxvirus infections. *Future Virol* 2007; 2: 467–479
- [19] Schrick L, Tausch SH, Dabrowski PW et al. An Early American Smallpox Vaccine Based on Horsepox. *N Engl J Med* 2017; 377: 1491–1492
- [20] Vollmar J, Arndtz N, Eckl KM et al. Safety and immunogenicity of IMVAMUNE, a promising candidate as a third generation smallpox vaccine. *Vaccine* 2006; 24: 2065–2070
- [21] Saijo M, Ami Y, Suzaki Y et al. LC16m8, a highly attenuated vaccinia virus vaccine lacking expression of the membrane protein B5R, protects monkeys from monkeypox. *J Virol* 2006; 80: 5179–5188
- [22] Earl PL, Americo JL, Wyatt LS et al. Immunogenicity of a highly attenuated MVA smallpox vaccine and protection against monkeypox. *Nature* 2004; 428: 182–185
- [23] Petersen BW, Kabamba J, McCollum AM et al. Vaccinating against monkeypox in the Democratic Republic of the Congo. *Antiviral Res* 2018; 162: 171–177
- [24] Hoy SM. Tecovirimat: First Global Approval. *Drugs* 2018; 78: 1377–1382
- [25] Quenelle DC, Prichard MN, Keith KA et al. Synergistic efficacy of the combination of ST-246 with CMX001 against orthopoxviruses. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 4118–4124