

Wie gefährlich ist das Zika-Virus?

Alexander Kekulé

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat die Zika-Epidemie in Lateinamerika zum weltweiten Gesundheitsnotfall erklärt und hält auch eine Ausbreitung in Europa für möglich. Eine Gruppe von über 150 Gesundheitsexperten fordert sogar, wegen des Virusausbruchs die Olympischen Spiele in Rio de Janeiro abzusagen. Ist die Aufregung übertrieben?

Anfangs kaum beachtet | Das Zikavirus (ZIKV) gehört zu den Flaviviren. Der wichtigste Überträger für den Menschen ist die „ägyptische Tigermücke“ *Aedes aegypti*, die auch für die Verbreitung von Gelb-, Dengue- und Chikungunya-Fieber hauptverantwortlich ist. Bislang wurden drei genetische Linien des ZIKV identifiziert. Die beiden afrikanischen Linien zirkulieren unter Affen des tropischen Regenwaldes (sylvatischer Zyklus) und infizieren nur gelegentlich Menschen. Aus den afrikanischen Linien ist die asiatische Linie hervorgegangen.

Virus auf „Weltreise“ | Die asiatische Linie hat sich in 9 Jahren einmal um den Äquator ausgebreitet (► **Abb. 1**):

- Im Frühjahr 2007 wurde auf den Yap-Inseln im Westpazifik der erste ZIKV-Ausbruch beim Menschen dokumentiert.
- 2013 folgte eine schwere Epidemie in Französisch-Polynesien im Südpazifik mit über 3000 ärztlichen Konsultationen und wahrscheinlich über 170 000 Infektionen.

- Im Jahr darauf zog das Virus über kleinere Atolle weiter durch den Ostpazifik bis zur Osterinsel.
- Ende 2014 tauchte das ZIKV erstmals in Brasilien auf.
- Von Brasilien aus verbreitete sich das Virus in 38 Staaten und Regionen Süd- und Mittelamerikas.
- Im September 2015 brach das Virus auf den Kapverden aus, einem bei Brasilianern beliebten Urlaubsziel. Damit ist die asiatische Linie in Afrika eingetroffen, wo die Weltreise des ZIKV begonnen hatte.

Trotz widersprüchlicher epidemiologischer Daten aus Brasilien gilt es inzwischen als gesichert, dass ZIKV Mikrozephalien und vorgeburtliche Hirnschäden verursachen kann [1].

Studien belegen Zusammenhang | Der Zika-Ausbruch im Nordosten Brasiliens und die beobachtete Häufung von Mikrozephalien stimmen zeitlich und geografisch überein (► **Abb. 2**). Die Risiken ei-

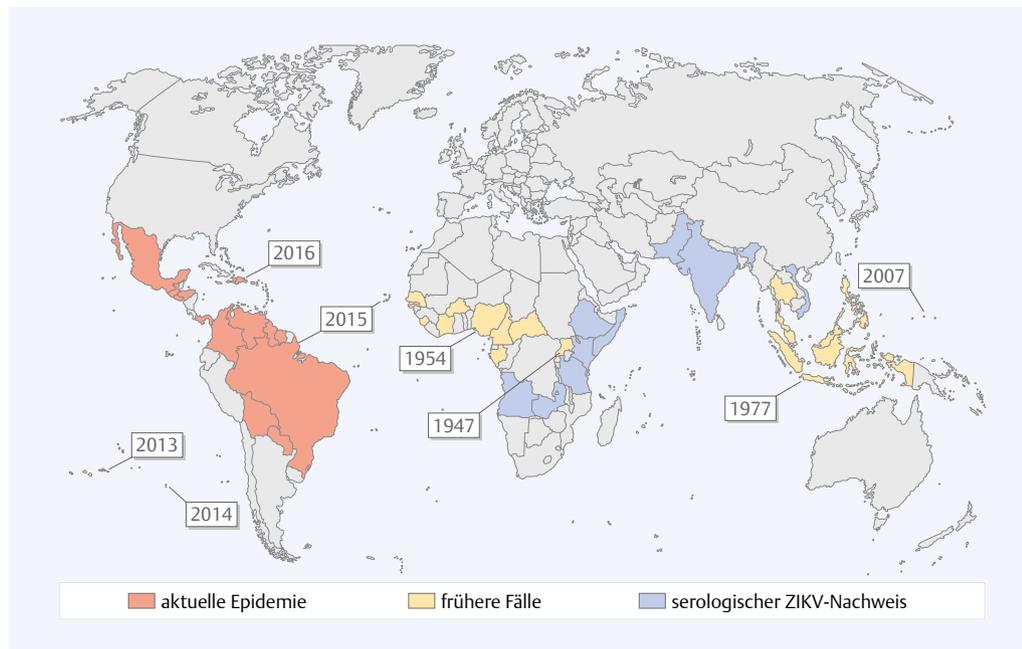


Abb. 1 Ausbreitung der asiatischen Linie des Zikavirus von 1947–2016 nach Daten der CDC [19, 33].

ner ZIKV-Infektion im ersten Trimester und einer Mikrozephalie sind statistisch korreliert [2]. Weitere Studien bestätigen den Zusammenhang:

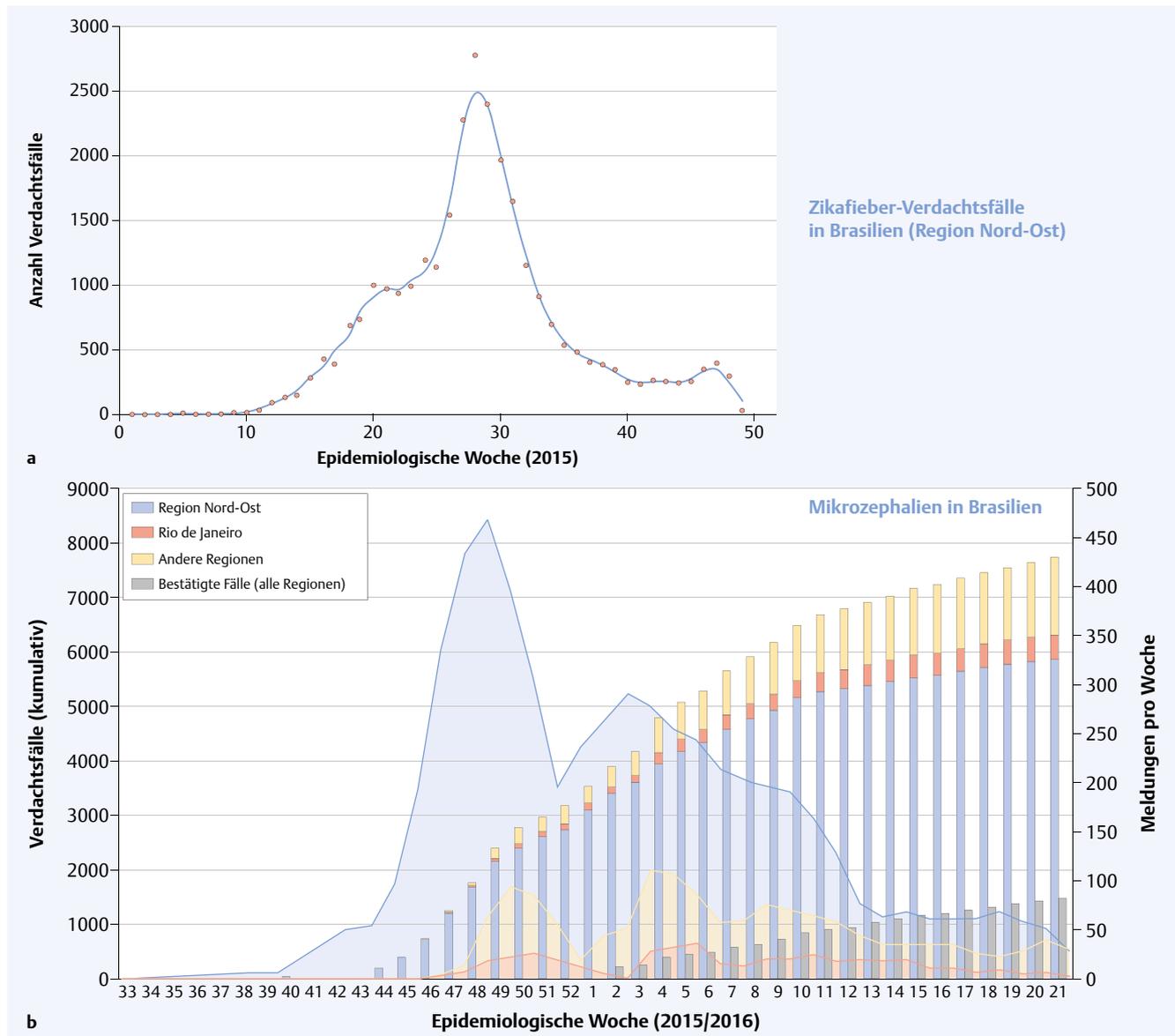
- ▶ Bei der ZIKV-Epidemie in Französisch-Polynesien nahm die Zahl der Mikrozephalien zu, allerdings statistisch nicht signifikant (8 Fälle in 7 Monaten vs. 2 pro Jahr in den Vorjahren) [3].
- ▶ Bei einer Kohortenuntersuchung an Frauen, die sich während der Schwangerschaft mit ZIKV infiziert hatten, fanden sich bei 12 von 42 Fällen (29%) fötale ZNS-Fehlbildungen (gegenüber 0 von 16 Kontrollpersonen) [4].
- ▶ Bei mehreren Schwangeren, die sich während eines vorübergehenden Aufenthaltes in Lateinamerika im ersten Trimester mit ZIKV infiziert hatten, wurden nach der Heimkehr fötale Mikrozephalien diagnostiziert [5–7].
- ▶ Bei Föten mit Mikrozephalie wurde ZIKV in der Amnionflüssigkeit und (nach Abort) im fötalen Gehirn nachgewiesen [5, 7–9]. Im Liquor fand sich ZIKV-spezifisches Immunglobulin M [10].

▶ Das ZIKV ist in vitro und im Tierexperiment neurotrop. Es infiziert humane neurale Vorläuferzellen [11], hemmt neurale Stammzellen [12] und verursacht Mikrozephalien und andere neurologische Schäden bei Mäusen [13–16].

Fallzahlen überschätzt | Das brasilianische Gesundheitsministerium hat die zu meldenden Verdachtsfälle weit definiert, um eine mögliche Teratogenität des ZIKV auf keinen Fall zu übersehen. Dementsprechend wurden nur 1581 (20%) der bislang gemeldeten 7936 Verdachtsfälle bestätigt. Mehr als 3300 Meldungen konnten noch nicht nachuntersucht werden, weil die Behörden überlastet sind und sich die (inzwischen geborenen) Kinder zum Teil nicht mehr auffinden lassen.

Kopfumfang allein reicht nicht | Auch die Kriterien für die sogenannten „bestätigten“ Fälle von Mikrozephalie sind umstritten. Der festgelegte Grenzwert von ≤ 32 cm Kopfumfang für reife Neugeborene führt (unter anderem aufgrund des

Abb. 2 Zikafieber- und Mikrozephalie-Verdachtsfälle in Brasilien [20, 34].



hohen Anteils an Schnittentbindungen in Brasilien) dazu, dass die Fallzahlen deutlich überschätzt werden. Von den knapp 2,9 Millionen Geburten im Jahr vor dem ZIKV-Ausbruch wären demnach 178 000 (6%) Fälle als Mikrozephalien zu klassifizieren, was mehr als dem Hundertfachen der tatsächlichen Inzidenz entspricht [17].

Hohe Durchseuchungsrate | Neben den methodischen Schwächen der brasilianischen Infektionsüberwachung entsteht durch die hohe Infektionsrate ein statistisches Problem. Im Verlauf einer ZIKV-Epidemie wird eine serologische Durchseuchungsrate („infection attack ratio“) von 67–75% der Bevölkerung erreicht. Vor diesem Hintergrund kann aus einer Koinzidenz von Geburtsschaden und positivem ZIKV-Nachweis kein kausaler Zusammenhang abgeleitet werden. Publierte Schätzungen, wonach das Risiko vorgeburtlicher Schäden nach einer ZIKV-Infektion bei 1–13% liegen soll [2, 3], sind deshalb mit Vorsicht zu interpretieren.

Die bisherigen Daten reichen nicht aus, um das Risiko von Fehlbildungen nach ZIKV-Infektion in der Schwangerschaft zu quantifizieren. Mit einiger Sicherheit kann angenommen werden, dass das Schädigungsrisiko deutlich geringer ist als beim Rötelnvirus (70–90%) [18].

Guillain-Barré-Syndrom | Das Auftreten eines Guillain-Barré-Syndroms (GBS) nach ZIKV-Infektion wurde in Fallberichten beschrieben. Dies ist nicht überraschend, da das (grundsätzlich seltene) GBS auch nach Dengue-, West-Nil- und Gelbfieber sowie einer Reihe anderer Virusinfektionen vorkommt. Während des ZIKV-Ausbruchs in Französisch-Polynesien wurden innerhalb von 4 Monaten 42 Fälle von GBS registriert, im Gegensatz zu 3–10 Fällen in den Jahren zuvor [19]. Allerdings war hier gleichzeitig Denguefieber ausgebrochen, sodass die GBS-Fälle nicht eindeutig zugeordnet werden konnten. Auch aus Brasilien und anderen von ZIKV betroffenen Staaten Lateinamerikas wurden vermehrt GBS-Fälle gemeldet.

Ein kausaler Zusammenhang zwischen ZIKV und GBS wäre plausibel, lässt sich jedoch aufgrund der lückenhaften statistischen Daten bislang nicht eindeutig belegen.

Es gibt keine Hinweise, dass GBS nach Infektionen mit ZIKV häufiger auftritt als bei anderen Flaviviren.

Potenzielle Gefahr lange unbekannt | Nach seiner Entdeckung in Uganda im Jahr 1947 wurde das ZIKV zunächst wenig beachtet, da es im Gegensatz zu anderen Flaviviren kaum Symptome verursacht. Dass das teratogene Potenzial erst 2015

in Brasilien bemerkt wurde, kann zweierlei Gründe haben:

1. In den 60 Jahren von der Entdeckung des ZIKV bis zum Ausbruch auf den Yap-Inseln wurden gerade einmal 16 Erkrankungen registriert [19]. In den betroffenen, medizinisch unterversorgten Regionen Afrikas und Asiens waren Malaria, Dengue- und Gelbfieber allgegenwärtig. Eine geringfügige Zunahme von Mikrozephalien wäre hier nicht bemerkt worden.
2. Die asiatische Linie des ZIKV könnte auf dem Weg über den Pazifik ihre Pathogenität gesteigert haben.

Bisher hat sich jedoch kein plausibler Zusammenhang genetischer Veränderungen mit einer möglichen erhöhten Pathogenität gezeigt. Es wurden bislang allerdings nur wenige ZIKV-Isolate aus Brasilien sequenziert, weil die dortige Regierung zum Schutz ihres „biologischen Eigentums“ wissenschaftliche Untersuchungen im Ausland nur ausnahmsweise erlaubt. Vorläufige Ergebnisse deuten darauf hin, dass brasilianische Isolate nur an einigen wenigen (10–20) Nukleotidpositionen von älteren Isolaten der asiatischen ZIKV-Linie abweichen [20, 21].

Kreuzimmunität zwischen den Linien | Aufgrund genetischer Untersuchungen ist anzunehmen, dass zwischen der asiatischen und den afrikanischen Linien des ZIKV Kreuzimmunität besteht. Man darf deshalb hoffen, dass eine vorhandene Herdenimmunität die Bevölkerung im äquatorialen Afrika vor der asiatischen Linie schützt. Sicher ist das nicht, weil die Daten zur Seroprävalenz unvollständig und größtenteils veraltet sind.

Ausbreitung vorhersagbar | Die weitere Entwicklung der Zika-Epidemie lässt sich, zumindest für diesen Sommer, vorhersagen: Das Virus wird weiter seinem Vektor *Ae. aegypti* folgen. Zu größeren Ausbrüchen kann es in Regionen der Erde kommen, in denen das Denguevirus – das ebenfalls durch *Ae. aegypti* übertragen wird – endemisch ist. Gefährdet sind insbesondere Indien, Südchina und andere dicht besiedelte Regionen Südasiens, in denen die Bevölkerung noch keine Immunität gegen ZIKV aufgebaut hat. Ob es auch im Süden der USA zu ZIKV-Ausbrüchen kommt, wird vom Erfolg der Vektorbekämpfung abhängen. Die USA haben bereits bei Gelbfieber (in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts) und bei Dengue (sporadische Fälle seit 2013) gezeigt, dass sie dazu in der Lage sind.

Für Mitteleuropa ist das Risiko einer durch Stechmücken vermittelten Epidemie, trotz des öffentlichen Alarmismus einiger Experten, gleich Null.

Die wenigen bislang registrierten Fälle betrafen ausschließlich Rückkehrer aus Süd- und Mittel-



Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Alexander Kekulé

ist Direktor des Instituts für Medizinische Mikrobiologie an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. alexander.kekule@medizin.uni-halle.de

amerika. Die in Südeuropa vorkommende asiatische Tigermücke *Ae. albopictus* kann zwar experimentell mit ZIKV infiziert werden, war jedoch noch nie an der natürlichen Verbreitung des Virus beteiligt.

Prognose für Olympiade schwierig | Schwieriger zu beantworten ist die Frage, wie groß die Gefahr für Teilnehmer und Besucher der Olympischen Spiele in Rio sein wird. Die WHO rät Schwangere zu Recht von Reisen in ZIKV-Epidemiegebieten ab. Davon abgesehen hält die WHO das Risiko für vertretbar und weist darauf hin, dass die Mücken im brasilianischen Winter (Juni bis September) weniger aktiv seien [22]. Das ist grundsätzlich richtig, greift allerdings zu kurz, um das Zika-Risiko zu beurteilen.

Klima in Rio stabil | Im Gegensatz zu anderen Landesteilen sind die jahreszeitlichen Klimaschwankungen in Rio de Janeiro gering, die mittleren Temperaturen gehen von 22–30 °C (Januar) nur auf 19–26 °C (August) zurück. Dementsprechend werden in Rio auch im Winter noch etwa 1000 Dengue-Erkrankungen pro Woche gemeldet, gegenüber 2500 im Jahresdurchschnitt (die tatsächliche Zahl der Infektionen liegt um ein Vielfaches höher) [23, 24].

Bei ZIKV spielt der (ohnehin geringe) Temperatureffekt nahezu keine Rolle, weil die Aktivität der Epidemie dieses neu aufgetretenen Erregers hauptsächlich vom Immunstatus der regionalen Bevölkerung abhängt.

Im Nordosten Brasiliens hatte der Zika-Ausbruch 2015 in den Monaten Juni–August seinen Höhepunkt (► **Abb. 2a**), also genau in der Jahreszeit, die von der WHO als vergleichsweise sicher eingestuft wird.

Hauptwelle möglicherweise rechtzeitig vorüber | In Rio de Janeiro läuft die Durchseuchung mit ZIKV derzeit zeitversetzt ab. Da die Hauptwelle in den bisher registrierten ZIKV-Ausbrüchen stets nach spätestens 8 Monaten vorüber war, besteht Grund zu der Hoffnung, dass auch in Rio die Zika-Epidemie bis zum Beginn der Olympischen Spiele am 5. August vorbei sein wird. Zuverlässige Vorhersagen sind jedoch nicht möglich, da es aus Rio nur spärliche Daten zur Seroprävalenz gibt.

Bei der Beurteilung des Risikos muss deshalb davon ausgegangen werden, dass sich bei den Olympischen Spielen eine erhebliche Zahl von Ausländern mit ZIKV infizieren wird.

Gefahr für Satellitenausbrüche unterschiedlich | Global gesehen wird durch die etwa 500 000 zusätzlichen Touristen die Verbreitung des Virus nicht nennenswert beschleunigt, weil jährlich

ohnehin rund 10 Millionen Menschen von brasilianischen Flughäfen ins Ausland fliegen [25]. Allerdings kommen zur Olympiade auch Menschen aus weniger entwickelten Ländern, in denen der Vektor *Ae. aegypti* vorhanden ist, die aber sonst kaum Verbindungen zu Zika-Ausbruchsgebieten haben. Um diese Länder vor Satellitenausbrüchen zu schützen, werden ein paar Reisehinweise auf der Website der WHO nicht genügen. Nur wenn besonders gefährdete Regionen vorher identifiziert und die betroffenen Staaten bei der Prävention unterstützt werden, sind die Spiele in Rio epidemiologisch verantwortbar.

Sexuelle Übertragung unkalkulierbar | Neben der Verbreitung des ZIKV durch *Ae. aegypti*, die weitgehend kalkulierbar ist, gibt es bei der Beurteilung des Risikos der Olympiade in Rio noch eine große Unbekannte: Seit Kurzem steht fest, dass ZIKV auch auf sexuellem Weg in erheblichem Umfang übertragen wird [26–28]. Das Virus findet sich in hoher Konzentration in Speichel und Sperma und kann wochenlang persistieren, nachdem die klinischen Symptome des Zika-Fiebers abgeklungen sind [29–31]. Aus den Epidemiegebieten Lateinamerikas zurückgekehrte Männer haben in Europa ihre Sexualpartner infiziert [26, 32]. In einem Fall wurde das Virus noch 62 Tage nach Symptombeginn im Sperma nachgewiesen [29].

Dauer unbekannt | Die WHO empfiehlt Männern, in Zika-Ausbruchsgebieten und nach der Rückkehr für mindestens 8 Wochen Kondome zu benutzen. Falls Symptome einer Zika-Infektion aufgetreten sind, soll „Safer Sex“ sogar mindestens über 6 Monate praktiziert werden. Genauere Zeitangaben sind derzeit nicht möglich, weil niemand weiß, wie lange ZIKV im Sperma persistieren kann.

Konsequenz für Klinik und Praxis

- Es ist nicht auszuschließen, dass sich das Zikavirus durch sexuelle Übertragung auch in Ländern verbreitet, in denen der Vektor *Ae. aegypti* nicht vorhanden ist.
- Die Häufigkeit sexueller Infektionen und die Dauer der Viruspersistenz im Sperma müssen mit höchster Priorität untersucht werden, um das Risiko einer Pandemie abzuschätzen.
- Ohne diese Informationen ist das Risiko der Olympischen Spiele in Rio unkalkulierbar.

Literatur

- 1 Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA et al. Zika Virus and Birth Defects – Reviewing the Evidence for Causality. *N Engl J Med* 2016; 374: 1981–1987

Vollständiges Literaturverzeichnis unter <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-109819>

Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

DOI 10.1055/s-0042-109819
Dtsch Med Wochenschr
2016; 141: 969–972
© Georg Thieme Verlag KG ·
Stuttgart · New York ·
ISSN 0012-0472

- 2 Johansson MA, Mier YT-RL, Reefhuis J et al. Zika and the Risk of Microcephaly. *N Engl J Med* 2016; DOI: 10.1056/NEJMp1605367
- 3 Cauchemez S, Besnard M, Bompard P et al. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013–15: a retrospective study. *Lancet* 2016; 387: 2125–2132
- 4 Brasil P, Pereira JP Jr, Raja Gabaglia C et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro – Preliminary Report. *N Engl J Med* 2016; DOI: 10.1056/NEJMoa1602412
- 5 Driggers RW, Ho CY, Korhonen EM et al. Zika Virus Infection with Prolonged Maternal Viremia and Fetal Brain Abnormalities. *N Engl J Med* 2016; 374: 2142–2151
- 6 Meaney-Delman D, Hills SL, Williams C et al. Zika Virus Infection Among U.S. Pregnant Travelers – August 2015–February 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65: 211–214
- 7 Mlakar J, Korva M, Tul N et al. Zika Virus Associated with Microcephaly. *N Engl J Med* 2016; 374: 951–958
- 8 Calvet G, Aguiar RS, Melo AS et al. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. *Lancet Infect Dis* 2016; 16: 653–660
- 9 Martines RB, Bhatnagar J, Keating MK et al. Notes from the Field: Evidence of Zika Virus Infection in Brain and Placental Tissues from Two Congenitally Infected Newborns and Two Fetal Losses – Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65: 159–160
- 10 Cordeiro MT, Pena LJ, Brito CA et al. Positive IgM for Zika virus in the cerebrospinal fluid of 30 neonates with microcephaly in Brazil. *Lancet* 2016; 387: 1811–1812
- 11 Tang H, Hammack C, Ogden SC et al. Zika Virus Infects Human Cortical Neural Progenitors and Attenuates Their Growth. *Cell Stem Cell* 2016; 18: 587–590
- 12 Garcez PP, Loliola EC, Madeiro da Costa R et al. Zika virus impairs growth in human neurospheres and brain organoids. *Science* 2016; 352: 816–818
- 13 Cugola FR, Fernandes IR, Russo FB et al. The Brazilian Zika virus strain causes birth defects in experimental models. *Nature* 2016; 543: 267–271
- 14 Li C, Xu D, Ye Q et al. Zika Virus Disrupts Neural Progenitor Development and Leads to Microcephaly in Mice. *Cell Stem Cell* 2016; 19: 1–7
- 15 Miner JJ, Cao B, Govero J et al. Zika Virus Infection during Pregnancy in Mice Causes Placental Damage and Fetal Demise. *Cell* 2016; 165: 1081–1091
- 16 Rossi SL, Tesh RB, Azar SR et al. Characterization of a Novel Murine Model to Study Zika Virus. *Am J Trop Med Hyg* 2016; 96: 1362–1369
- 17 Victora CG, Schuler-Faccini L, Matijasevich A et al. Microcephaly in Brazil: how to interpret reported numbers? *Lancet*; 387: 621–624
- 18 Banatvala JE, Brown DW. Rubella. *Lancet* 2004; 363: 1127–1137
- 19 Petersen LR, Jamieson DJ, Powers AM et al. Zika Virus. *N Engl J Med* 2016; 374: 1552–1563
- 20 Faria NR, Azevedo RdSdS, Kraemer MUG et al. Zika virus in the Americas: Early epidemiological and genetic findings. *Science* 2016; 352: 345–349
- 21 Wang L, Valderramos SG, Wu A et al. From Mosquitos to Humans: Genetic Evolution of Zika Virus. *Cell Host Microbe* 2016; 19: 561–565
- 22 World Health Organization. Zika virus and the Olympic and Paralympic Games Rio 2016. <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2016/zika-olympics/en/#> (letzter Zugriff: 13. 6. 2016)
- 23 InfoDengue. Situação da Dengue 2015–2016. (04. 06. 2016) Im Internet: <https://info.dengue.mat.br/> (letzter Zugriff: 13. 6. 2016)
- 24 Codeco C, Cruz O, Riback TI et al. InfoDengue: a nowcasting system for the surveillance of dengue fever transmission. *bioRxiv* 2016, DOI: 10.1101/046193
- 25 Bogoch II, Brady OJ, Kraemer MUG et al. Anticipating the international spread of Zika virus from Brazil. *Lancet*; 387: 335–336
- 26 D’Ortenzio E, Matheron S, Yazdanpanah Y et al. Evidence of Sexual Transmission of Zika Virus. *N Engl J Med* 2016; 374: 2195–2198
- 27 Hills SL, Russell K, Hennessey M et al. Transmission of Zika Virus Through Sexual Contact with Travelers to Areas of Ongoing Transmission – Continental United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65: 215–216
- 28 World Health Organization. Prevention of sexual transmission of Zika virus, Interim guidance update (07. 06. 2016). <http://www.who.int/csr/resources/publications/zika/sexual-transmission-prevention/en/> (letzter Zugriff: 13. 6. 2016)
- 29 Atkinson B, Hearn P, Afrough B et al. Detection of Zika Virus in Semen. *Emerg Infect Dis* 2016; 22: 940
- 30 Mansuy JM, Dutertre M, Mengelle C et al. Zika virus: high infectious viral load in semen, a new sexually transmitted pathogen? *Lancet Infect Dis* 2016; 16: 405
- 31 Musso D, Roche C, Nhan TX et al. Detection of Zika virus in saliva. *J Clin Virol* 2015; 68: 53–55
- 32 Robert Koch Institut. Erste sexuelle Übertragung von Zikavirus in Deutschland. *Epidemiologisches Bulletin* 2016; 20: 179
- 33 Centers for Disease Control. Areas with Zika. <http://www.cdc.gov/zika/geo> (letzter Zugriff: 13. 6. 2016)
- 34 Ministerio da Saude. Dengue, Chikungunya e Zika – Situação epidemiológica. <http://combataedes.saude.gov.br/situacao-epidemiologica> (letzter Zugriff: 13. 6. 2016)