

Herausforderung Zika-Virus-Infektion

Risikolage, Kausalität mit kongenitaler Mikrozephalie, Empfehlungen

Die Häufung von Mikrozephalien bei Feten und Neugeborenen Zika-Virus-infizierter Mütter insbesondere in Brasilien und erste Fälle in den USA und Europa hat nationale Gesundheitsbehörden, Infektiologen und Geburtsmediziner zum Handeln aufgerufen. Die WHO spricht seit Februar 2016 von «einer gesundheitlichen Notlage von internationaler Tragweite». Eine weltweite Gefahr wird jetzt in Zusammenhang mit den Olympischen Spielen im August in Rio de Janeiro befürchtet, bei denen potenziell rund 500 000 Besucher infiziert werden könnten.

Aktuell haben über 180 führende Wissenschaftler die Weltgesundheitsorganisation (WHO) in einem offenen Brief (1) aufgefordert, die Olympischen Spiele 2016, welche ab 5. August starten sollen, räumlich und zeitlich zu verschieben. Die WHO solle zudem eine unabhängige Expertengruppe aufstellen, die das Internationale Olympische Komitee zu den Risiken der Zika-Virus-Verbreitung beraten könne, heisst es in dem Brief. Aus Sicht der Unterzeichner sei es unverantwortlich, rund eine halbe Million der meist jungen Besucher dem Infektionsrisiko (welches in Rio de Janeiro besonders hoch ist) auszusetzen und die Krankheit in ihre Heimatländer zu bringen, wo sie nach bisherigen Erkenntnissen insbesondere Schwangere und Ungeborene gefährde, heisst es. Von der brasilianischen Regierung seien derzeit 1300 Fälle Zika-Virus-bedingter Mikroenzephalopathie bestätigt, weitere 3300 seien in Abklärung. Schwangeren Frauen wird bereits offiziell von der Reise nach Rio abgeraten.

Noch widerspricht die WHO, es gebe keinen Grund zur Panik und zur Verschiebung der Olympischen Spiele, denn die Krankheit betreffe weitere tropische Länder der Erde und breite sich ohnehin aus. (2; Medienmitteilung, 28. Mai 2016).

Wissenschaftler und nationale Gesundheitsbehörden setzen sich mit der Zika-Virus-Infektion seit Jahresbeginn 2016 vermehrt auseinander und geben erste Empfehlungen heraus. Wichtige Fakten sind im Folgenden schwerpunktmässig für die Frauenheilkunde zusammengefasst.

Übertragung

Über die Biologie und die Übertragungswege des Zika-Virus (ZIKV) ist bisher insgesamt wenig bekannt. Erstmals wurde das ZIKV 1947 in einer Forschungsstation in Uganda/Afrika identifiziert. Der wichtigste Überträger ist die Gelbfiebermücke *Aedes aegypti*, welche in tropischen bis subtropischen Regionen stark verbreitet ist und auch das Gelb-, das Dengue- und das Chikungunyafieber überträgt (3). Darüber hinaus wurden weitere Übertragungswege identifiziert respektive noch untersucht, darunter die Übertragung beim Geschlechtsverkehr sowie die perinatale Infektion (vermutlich über die Plazenta oder unter der Geburt) und die Übertragung durch eine Transfusion von kontaminiertem Blut. In Frankreich, den USA und in Italien wurden Übertragungen des Virus auf sexuellem Weg erfasst. Dieser Übertragungsweg könnte für eine längere Dauer ein Risiko darstellen. Eine Studie konnte 62 Tage nach Beginn der Symptome ZIKV-Partikel im Sperma eines infizierten Mannes nachweisen (2).

Epidemiologie

Infektionen mit dem ZIKV werden in der gesamten tropischen Klimazone beobachtet; ab den Fünfzigerjahren wurden in Asien und Afrika sporadische Fälle beim Menschen beobachtet. 2015 brachen in Mittel- und Südamerika sowie in der Karibik Epidemien aus, welche allein in Brasilien bis zu 1,5 Millionen Fälle betrafen (3). Brasilien, El Salvador, Kolumbien, Surinam und die polynesischen Inseln

verzeichneten dabei eine plötzliche Zunahme der Mikrozephaliefälle bei Neugeborenen sowie der Personen mit Guillain-Barré-Syndrom. Nachträglich fiel die überdurchschnittliche Zahl von Mikrozephaliefällen auf den polynesischen Inseln während der Epidemie 2013/14 auf.

Derzeit – am 25. Mai 2016 – sind 40 Länder Zentral- und Südamerikas vom Virus betroffen; weltweit berichten 60 Länder/Territorien über ZIKV-Übertragungen, darunter 46 über einen ersten Infektionsausbruch seit 2015 (2). Die WHO geht davon aus, dass sich das Virus in allen Ländern Mittel- und Südamerikas



Sie ist die Schuldige: die mit dem Zika-Virus infizierte Mücke *Aedes aegypti*. Die Zika-Virus-Erkrankung wird durch das Zika-Virus (ZIKV) verursacht, zu denen Familie der auch das Dengue-Virus, das Gelbfieber-Virus und das Zeckenzephalitis-Virus gehören (3).

sowie im Südosten der Vereinigten Staaten ausbreiten wird. Einzig bestimmte Teile im Süden Chiles und Argentiniens sollten nicht betroffen sein. ZIKV-Übertragungen von Mensch zu Mensch sind bis zum 25. Mai 2016 in 10 Ländern beobachtet worden (darunter Argentinien, Chile, Frankreich, Italien, Neuseeland, Peru, Portugal, USA) (2; WHO). Die WHO rechnet bis Ende 2016 mit 3 bis 4 Millionen Fällen auf dem amerikanischen Kontinent.

Bis zum 30. April 2016 hat das European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) 452 importierte Fälle bei

Touristen registriert, 23 davon bei Schwangeren in 17 europäischen Ländern. Die Vereinigten Staaten haben 472 Infektionen nach Reisen erfasst, 44 davon bei Schwangeren (3).

Die WHO rief im Zuge dieser Entwicklungen bereits am 1. Februar 2016 «eine gesundheitliche Notlage von internationaler Tragweite aus», damit Massnahmen ergriffen werden, um das Virus in den betroffenen Ländern besser nachweisen zu können, seine Ausbreitung zu verhindern und die Entwicklung eines Impfstoffs zu beschleunigen. Die internationalen Anstrengungen werden sich auch auf die Untersuchung des vermuteten Zusammenhangs zwischen dem ZIKV und den Mikrozephalien bei Neugeborenen konzentrieren. Eine revidierte Strategie zur Beobachtung der Entwicklung und zu Aktivitäten in Prävention und Forschung für die Monate Juli 2016 bis Dezember 2017 ist beschlossen und wird Mitte Juni 2016 publiziert (2).

Mikrozephalien bei Neugeborenen oder andere fetale Missbildungen, welche mit ZIKV-Infektionen der schwangeren Mutter assoziiert werden, wurden in zahlreichen Ländern, darunter Brasilien, Kapverdische Inseln, Kolumbien, Französisch-Polynesien, Martinique, Panama und zuletzt in Slowenien und den USA, registriert (2).

Symptomatik und Diagnostik der Infektions-erkrankung

Nach dem Stich der infizierten Mücke beträgt die Inkubationszeit 3 bis 12 Tage (3). 60 bis 80% der Infektionen verlaufen asymptomatisch (3). In den restlichen 20 bis 40% der Fälle können mittelschwere Symptome auftreten, vor allem mässiges Fieber (< 38,5 °C), Arthritis und vorübergehende Arthralgie, makulopapulärer Hautausschlag (oft zuerst im Gesicht), konjunktivale Hyperämie, beidseitige nicht eitrig Konjunktivitis, Asthenie, Myalgie und Kopfschmerzen. Seltener werden gastrointestinale Symptome beobachtet (3). Blutungen wie beim Dengue-Fieber sind unbekannt und ein tödlicher Verlauf ist äusserst selten. Eine aktualisierte Liste ist auf der Website der Panamerikanischen Gesundheitsorganisation (PAHO) verfügbar*.

Für die Labordiagnostik verfügt die

Schweiz in Genf über ein Referenzlabor, das Nationale Referenzzentrum für neu auftretende Viruserkrankungen (NAVI) (3). Dort können Analysen mittels PCR und serologische Analysen (IgG und IgM) durchgeführt werden. Weitere Laboratorien dürften in naher Zukunft Testverfahren für das ZIKV anbieten. Das Virus ist mittels PCR-Analyse nur während einer sehr kurzen Zeitspanne nach der Infektion nachweisbar (bis zu 6 Tage im Blut und bis zu 15 Tage im Urin). Danach ist die Virusmenge zu gering, um das Virus nachzuweisen. Ab dem 5. Tag nach Auftreten der ersten Symptome und spätestens 3 Wochen nach der letzten Exposition kann ein serologischer Test zum Nachweis von IgM oder IgG durchgeführt werden, welcher allerdings eine geringe Spezifität aufweist, wenn die Testperson bereits eine Infektion wie Dengue hatte oder zum Beispiel gegen Gelbfieber geimpft wurde. Die Konsultierung einer Fachperson ist erforderlich (3).

Risikosituation Schwangerschaft

Trotz des meist milden oder sogar symptomlosen Krankheitsverlaufs auch bei Schwangeren stellen die Infektion für das Ungeborene und der damit assoziierte hochsignifikante Anstieg an Fällen kongenitaler Mikrozephalien, des Guillain-Barré-Syndroms und anderer neurologischer Komplikationen ein bedeutendes Problem dar.

Eine gerade erschienene Publikation im «New England Journal of Medicine» zeigt Evidenz für einen Kausalzusammenhang zwischen ZIKV-Infektion und den kongenitalen Missbildungen (4). In ihrer Studie erbringen Rasmussen und Kollegen von den US-amerikanischen Centers of Disease Control (CDC) (4) den Nachweis für einen Kausalzusammenhang zwischen der mütterlichen ZIKV-Infektion während der Schwangerschaft und den kongenitalen Missbildungen der Kinder. Sie verwendeten dabei Kriterien, welche für die Bestimmung potenzieller Teratogene vorgesehen sind. Die mit der Infektion assoziierten pränatalen Missbildungen sind

gemäss den Autoren biologisch plausibel und gehen mit der Identifizierung des ZIKV im Hirngewebe betroffener Feten und Säuglinge einher. Noch seien wichtige Fragen offen, etwa zum gesamten Spektrum der kongenitalen Defekte, zu absoluten und relativen Risiken einer pränatalen ZIKV-Infektion bezüglich des Infektionzeitpunkts sowie zu speziellen Risikofaktoren für Defektbildungen.

Interimsleitfaden zum geburtshilflichen Management

Im einem Positionspaper, aktualisiert am 13. Mai 2016 (gegenüber der Version von März 2016), erstellen Reproduktionsmediziner der WHO einen Interimsleitfaden zum Vorgehen bei potenzieller mütterlicher ZIKV-Infektion während der Schwangerschaft und zum geburtshilflichen Management. Sie untersuchten dazu die aktuelle multidisziplinäre Forschung im Literaturreview (5). Die Publikation versteht sich ausdrücklich nicht als Anleitung zur Prävention und Therapie von ZIKV-Infektionen und möchte in erster Linie Geburtshelfer, Hebammen und Allgemeinärzte informieren. Die Übersicht bezieht sich speziell auf das Vorgehen bei Schwangeren, die in einer ZIKV-Infektionsregion leben oder dort unterwegs waren; dabei muss sie sich auf die wenigen vorliegenden Studien und Reviews zur ZIKV-Infektion beziehen.

■ Der Aufenthalt in Risikogebieten und eventuelle Infektionssymptome der Mutter sind stets zu dokumentieren.

■ Bei allen symptomatischen Schwangeren muss ein Virustest und eine Überwachung erfolgen.

Gemäss einem Cochrane-Review zeigte sich keine Evidenz dafür, dass die Sonografie in der Frühschwangerschaft bereits kindliche Missbildungen infolge der ZIKV-Infektion aufdeckt. Die Amniozentese dagegen konnte in einigen Fällen frühzeitig eine ZIKV-Infektion aufzeigen (ZIKV-RNA-Nachweis im Fruchtwasser), welche aber nicht mit späterer Entwicklung von fetalen Missbildungen sicher korreliert werden konnte.

■ Die Autoren empfehlen die wiederholte Sonografie nach der 15. Schwangerschaftswoche (optimal zwischen 18. und 20. SSW und danach) bei allen Frauen, die sich in Regionen mit hoher Virusübertragung aufgehal-

* http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=article&id=427&layout=edit&lang=en

ten haben, unabhängig davon, ob sie Krankheitssymptome haben oder nicht. Besondere Aufmerksamkeit ist dem fetalen ZNS mit Screening eventueller Missbildungen zu widmen.

- Die fetale Ultraschalluntersuchung sollte im weiteren Schwangerschaftsverlauf (v.a. zwischen 28. und 30. SSW) wiederholt werden, um Mikrozephalie oder andere Hirnanomalitäten, ebenso wie eine potenziell hinweisende Wachstumsverzögerung frühstmöglich zu identifizieren, auch weil spätere Infektionen (nach anfänglich negativem Test) nicht auszuschliessen sind.

Da das Spektrum an ZIKV-assoziierten fetalen Missbildungen weitgehend ungeklärt ist, müssen auch weitere Fehlbildungen sicher abgeklärt und mit anderen kongenitalen Infektionen (z.B. durch Syphilis, Toxoplasmose, Herpes usw.) korreliert werden.

Die Diagnose einer fetalen Mikrozephalie in der Sonografie schliesst ein, dass der kindliche Kopf signifikant kleiner ist als für das Gestationsalter erwartet. Arzt und Mutter sollten wissen, dass in manchen Fällen die Diagnose erst bei Geburt oder danach gestellt werden kann und mit dem Ultraschall nicht sicher eine Mikrozephalie vorhergesagt werden kann.

Bei bestätigter Diagnose innerhalb der weiteren Schwangerschaftsuntersuchungen ist der Frau und ihrem Partner, sofern gewünscht, eine individuelle, nicht direktive Beratung anzubieten. Wenn die Schwangerschaft fortgesetzt wird, sind eine angstfreie Entbindung und Betreuung durch einen spezialisierten Pädiater zu gewährleisten.

Die Autoren stellen in ihrer Publikation Algorithmen für das ärztliche Vorgehen bei Schwangeren, welche in ZIKV-Infektionsregionen leben, und für solche, die von einer Reise aus diesen Gebieten zurückkehren, auf (6).

Viele der anstehenden Fragen sollen bis Dezember 2019 vom Department of Reproductive Health and Research der WHO in Genf schrittweise geklärt und neue Erkenntnisse laufend publiziert werden.

Kasten:

Empfehlungen des BAG für Reisen in die betroffenen Länder (3)

- **In Übereinstimmung mit den Empfehlungen der WHO**, der Schweizerischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG) und der **Schweizer Experten für Reisemedizin** rät das BAG **Frauen, die schwanger sind oder es werden möchten, von einer Reise in die betroffenen Länder ab.**
- **Für Frauen im gebärfähigen Alter ist es empfohlen**, eine Schwangerschaft **mindestens 3 Menstruationszyklen nach ihrer Reise** zu vermeiden. ZIKV kann in Sperma überleben, und ein Infektionsrisiko besteht bei ungeschütztem Geschlechtsverkehr.
- **Männer, die eine Region mit aktiver Zika-Virus-Übertragung besucht** haben, sollten **bis 3 Monate (oder länger) nach ihrer Rückkehr Kondome** verwenden (die Dauer des sexuellen Übertragungsrisikos ist noch nicht bekannt) und falls ihre Partnerin schwanger ist, **bis zum Ende der Schwangerschaft.**
- **Reisende, die sich in tropische Länder begeben**, sollten unabhängig vom Kontinent einen Arzt aufsuchen, um sich über alle gesundheitlichen Risiken zu informieren, die mit Tropenkrankheiten verbunden sind. **Diese Empfehlung gilt insbesondere für schwangere Frauen**, für Personen mit einem geschwächten Immunsystem oder anderen chronischen Krankheiten sowie für Reisende mit Kleinkindern.

Reisende, die sich in tropische Länder begeben, sollten sich unabhängig vom Kontinent über die aktuelle epidemiologische Lage in der Region informieren, die sie besuchen möchten. Zudem sollten sie sich **sowohl in geschlossenen Räumen als auch im Freien vor Mückenstichen schützen**. Dazu können sie Insektenschutzmittel (Mückensprays) und Moskitonetze (vor allem in nicht klimatisierten Räumen) einsetzen und lange Kleider tragen, die den Körper grösstenteils bedecken.

Auf der Website www.safetravel.ch können ferner Empfehlungen von Schweizer Tropenmedizinern abgerufen werden.

Quellen:

* <http://www.bag.admin.ch/themen/medizin/00682/00684/15931/index.html>

Zuletzt aktualisiert am: 21.03.2016.

* <http://www.safetravel.ch/safetravel2/servlet/ch.ofac.wv.wv203j.pages.Wv203ActualitesCtrl?action=init>

Aktuelle Präventionsmassnahmen

Das Schweizer Bundesamt für Gesundheit stellt für Reisende in die vom ZIKV betroffenen Regionen einen Katalog von Präventionsempfehlungen zusammen (siehe Kasten) (3). Dabei wird mitgeteilt, dass die für die derzeitige Epidemie verantwortliche Mücke *Aedes aegypti* in der Schweiz nicht vorkommt.

Für vom ZIKV verursachte Krankheitsfälle (klinischer Befund) besteht seit dem 5. März 2016 für Ärzte innerhalb von 24 Stunden Meldepflicht beim BAG. Die Labors melden dem BAG innert 24 Stunden alle positiven Ergebnisse von PCR-Tests oder Antikörpernachweisen (IgM, IgG oder Serokonversion).

Derzeit sind weder ein Impfstoff noch eine spezifische Behandlung verfügbar. In der Regel klingen die Symptome jedoch nach einer fiebrigen Erkrankung

spontan ab. Die Symptome lassen sich mit Paracetamol, ausreichender Flüssigkeitszufuhr und Bettruhe behandeln. Zu beachten: Kein Aspirin und keine nicht-steroidalen Entzündungshemmer verabreichen, da diese bei einer Koinfektion mit Dengue das Hämorrhagierisiko erhöhen können! ■

Bärbel Hirrle

Korrespondenz: hirrle@rosenfluh.ch

Quellen:

1. <http://riiolympicslater.org/> Open Letter to Dr. Margaret Chan, Director-General, WHO (Copied to the International Olympic Committee).

2. WHO <http://www.who.int/topics/zika/en/> (Media release, 28. Mai 2016).

3. BAG: Factsheet zum Zika-Virus für Ärztinnen und Ärzte in der Schweiz (15.03.2016). <http://www.bag.admin.ch/themen/medizin/00682/00684/15931/index.html?lang=de>.

4. Rasmussen S et al.: Zika virus and birth defects – reviewing the evidence for causality. *NEJM* 2016; 374: 1981-1987.

5. WHO: Pregnancy management in the context of Zika virus infection. Interims guidance update, 13 May 2016 (Originally published 2 March 2016). WHO/ZIKV/MOC/16.2 Rev.1.

6. Expertenkomitee für Reisemedizin: <http://www.safetravel.ch/safetravel2/servlet/ch.ofac.wv.wv203j.pages.Wv203ActualitesCtrl?action=init>.