

Expertenbrief Nr. 46

(siehe auch: http://sggg.ch/de/members_news/1005)

Kommission Qualitätssicherung
Präsident Prof. Dr. med. Daniel Surbek

gynécologie suisse Société Suisse de Gynécologie et d'Obstétrique
Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
Società Svizzera di Ginecologia e Ostetricia

Zika-Virus und Schwangerschaft

Die rasante Ausbreitung des Zika-Virus (ZIKV) und die Kausalität zwischen einer ZIKV-Infektion in der Schwangerschaft und kindlicher Mikrozephalie haben Geburtsmediziner und Infektiologen auf den Plan gerufen, das aktuelle Wissen zusammenzufassen und Empfehlungen zur Diagnostik, zur Prävention und zum Vorgehen im Verdachtsfall auszuarbeiten.

Karoline Aebi-Popp, Begoña Martínez de Tejada, David Baud,
Nicole Ochsenbein, Daniel Surbek, Isabelle Eperon

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat am 1. Februar 2016 die Zika-Virus-Ausbrüche zu einer «gesundheitlichen Notlage von internationaler Tragweite» (public health emergency of international concern – PHEIC) erklärt. Grund ist die rasante Ausbreitung des Zika-Virus in Mittel- und Südamerika sowie in der Karibik und der erwiesene Zusammenhang zwischen einer Zika-Virus-Infektion während der Schwangerschaft und des Auftretens einer Mikrozephalie sowie eventuell weiteren Anomalien beim Fetus und beim Neugeborenen.

Reiseberatung

■ **Allen schwangeren Frauen (egal in welchem Trimester) und Frauen, die eine Schwangerschaft planen oder nicht ausschliessen können, soll von einer Reise in Zika-Virus-Endemiegebiete mit aktiver Übertragung abgeraten werden.**

Ist eine Reise unumgänglich, ist vorgängig eine ausführliche Reiseberatung notwendig. Neben der Diskussion über das Risiko sollte insbesondere der optimale Schutz vor Mückenstichen tagsüber, abends und nachts besprochen werden: Wichtig zu wissen ist, dass hauptsächlich am Vormittag sowie am späten Nachmittag und in der Dämmerung das Virus übertragen wird. Empfohlen werden lange, helle Shirts und Hosen, welche imprägniert sind, Moskitonetze und optimale Repellenzien (z.B. DEET) (siehe auch www.safetravel.ch).

In manchen Zentren wird vor Antritt einer Reise ein sogenanntes Nullserum abgenommen, um nach der Reise eine Zika-Virus-Infektion in der serologischen Untersuchung zeitlich dieser Reise zuordnen zu können. (Es besteht dabei keine «Seronarbe» bei früherem Kontakt mit Flaviviren.)

Eine Zika-Virus-Infektion ist in der Schweiz seit dem 5. März 2016 beim BAG meldepflichtig.

Kasten:

Definition einer ZIKV-Exposition

- **Aufenthalt** in einem Gebieten mit aktiver ZIKV-Übertragung.
- **Sexueller Kontakt** mit einem Mann mit nachgewiesener ZIKV-Infektion.
- **Sexueller Kontakt** mit einem Mann, welcher sich in den letzten 6 Monaten in einem Gebieten mit aktiver ZIKV-Übertragung aufgehalten hat.

Erreger

Das ZIKV gehört zur Gattung der Flaviviren, zu denen auch die Viren gehören, die das Denguefieber, das Gelbfieber, die Frühsommer-Meningoenzephalitis (FMSE), die Japanische Enzephalitis und das West-Nil-Fieber verursachen. Als Reservoir gelten Affen, Menschen und Moskitos.

Vorkommen

Aktiv übertragbar wird das Virus derzeit (Stand: Mai 2016) in Mittel- und Südamerika, der Karibik, Kap Verde, Samoa, US-Samoa, Tonga, den Marschall-Inseln, Neukaledonien, Fidschi, Kosrae (Bundesstaat Mikronesien), Papua-Neuguinea und Tonga. Die Ausbreitung kann sich aber rasch ändern; der aktuelle Stand ist einsehbar auf der Homepage der Centers of Disease Control (CDC): <http://www.cdc.gov/zika/geo/active-countries.html>.

Neben der derzeitigen Epidemie in Mittel- und Südamerika gab es innerhalb des letzten Jahres einzelne autochthone ZIKV-Fälle in Vietnam, Laos, Thailand, Indonesien, auf den Malediven, den Philippinen und den Salomonen.

Übertragungsweg

Das Virus wird durch Aedes-(Stegomyia)-Mücken (*Aedes aegypti/albopictus*) übertragen. Hauptsächlich sind diese Mücken am Vormittag sowie am späten Nachmittag und in der Dämmerung aktiv. Zudem gibt es dokumentierte Fälle durch sexuelle Übertragung (auch kurz vor und mehrere Wochen nach der akuten Erkrankungsphase). Das Virus kann im Sperma mehr als 9 Wochen nach Infektion mittels PCR nachgewiesen werden. Noch unklar ist, ob Männer, die nie symptomatisch an einer ZIKV-Infektion erkrankt sind, das Virus übertragen können.

Eine Übertragung über eine Bluttransfusion ist ebenfalls möglich. Zusätzlich wird auch die Möglichkeit einer Übertragung durch Affenbisse diskutiert. Das Virus wurde ferner im Speichel nachgewiesen; es liegen jedoch keine Meldungen zu einer Übertragung durch Speichel vor (Kasten).

Inkubationszeit

Diese ist nicht genau bekannt, wahrscheinlich liegt sie bei 3 bis 14 Tagen.

Krankheitsbild

In den meisten Fällen (ca. 70%) verläuft die Erkrankung asymptomatisch. In einigen Fällen kommt es zu unspezifischen, mil-

den Krankheitssymptomen (2–7 Tage). Dabei können ein makulopapulöses Exanthem mit Juckreiz, Fieber, Konjunktivitis, Gelenksbeschwerden (Arthralgien/Arthritis), Muskelschmerzen oder Kopfschmerzen auftreten. Selten werden neurologische Komplikationen beobachtet (Hirn- und Hirnhautentzündungen, aufsteigende, meist zeitlich limitierte Lähmungen, sogenanntes Guillain-Barré-Syndrom).

Gefährdung schwangerer Frauen und Ungeborener

Bei schwangeren Frauen kann es durch eine ZIKV-Infektion zu Fehlgeburt, Frühgeburt, intrauteriner Wachstumsretardierung und fetaler Mikrozephalie sowie zu Gehirn- und Augenfehlbildungen und Hörminderung beim Kind kommen. Bis heute ist unklar, wie hoch der Anteil der vertikalen Transmission zum Fetus bei infizierten Schwangeren ist und wie häufig nach fetaler/intrauteriner Infektion eine klinisch relevante Schädigung des Kindes eintritt. Kleine Fallberichte gehen davon aus, dass rund 1% der Kinder nach einer Infektion im ersten Trimenon von einer Mikrozephalie betroffen ist. Jedoch zeigt eine brasilianische Studie, dass 29% (12/42) der Feten von ZIKV-infizierten Müttern Auffälligkeiten im Ultraschall zeigten (intrazerebrale Verkalkungen, Mikrozephalie, Flussminderung der A. cerebri media und Hirnfehlbildungen). Da nach heutigem Wissensstand, besonders im Hinblick auf das Risiko für das ungeborene Kind und die Folgen einer Erkrankung, grosse Unsicherheiten bestehen, empfiehlt sich bei direkter ZIKV-Exposition in der Schwangerschaft eine Betreuung der betroffenen Schwangeren an einem spezialisierten Zentrum.

Diagnostik

- **RT-PCR:** Bei akuter Erkrankung erfolgt eine Testung mittels PCR aus Blut. Im Urin ist das Virus mittels PCR bis zu 3 Wochen lang nachweisbar, im Sperma wahrscheinlich noch länger.
- **Serologie:** IgM/IgG-Serologie. IgM-Antikörper bestehen 5 Tage nach Symptombeginn. Kreuzreaktionen mit anderen Flaviviren, insbesondere bei Dengue- und Gelbfieber, sind möglich. Der NS-1-Antigen-Nachweis ist hingegen spezifisch für Denguefieber und bei ZIKV-Infektion negativ (Ausnahmen wurden beschrieben).

Eine ZIKV-Diagnostik (PCR plus Serologie) kann in der Schweiz in folgenden Laboratorien durchgeführt werden:

- Labor Spiez: http://www.laborspiez.ch/de/the/bs/pdf/Diagnostik_von_Zikavirus_Infektionen.pdf
- Hôpitaux Universitaires de Genève: <http://www.hug-ge.ch/laboratoire-virologie>.

Weitere private und universitäre Labors bieten die Diagnostik ebenfalls an.

Laboruntersuchungen bei schwangeren Frauen (und evtl. ihren Partnern)

Für die Diagnostik gilt, sofern:

- **symptomatisch** (Zeitraum < 21 Tage nach Symptombeginn):
 - RT-PCR im Serum oder Plasma plus RT-PCR im Urin (mind. 20 ml)
 - IgM/IgG-Serologie (bei erster Konsultation = Ausgangsserologie) und Einfrieren von Serum.
- **asymptomatisch** (und Symptome > 21 Tage):
4 Wochen (28 Tage) nach Rückkehr:

- RT-PCR im Serum oder Plasma plus RT-PCR im Urin (mind. 20 ml)
- IgM/IgG-Serologie.

Wenn die IgM/IgG-Serologie und die PCR innerhalb von 4 Wochen nach der Rückkehr negativ waren, soll die Testung mittels Serologie und PCR im Serum/Plasma und im Urin nach 4 Wochen wiederholt werden.

Zu beachten: Die Sensitivität und die Spezifität der ZIKV-Labordiagnostik sind bisher unklar. Ein negatives Testergebnis (mittels Serologie und/oder PCR) schliesst deshalb eine ZIKV-Infektion nicht aus! Eine Wiederholung der Serologie im Verlauf ist sinnvoll.

Therapie der akuten ZIKV-Infektion

Bei symptomatischer Infektion sind Paracetamol, Flüssigkeit und Ruhe angezeigt. Aber: kein Aspirin oder nicht steroidale Entzündungshemmer (NSAR, wie z.B. Ibuprofen), da diese bei einer möglichen (gleichzeitigen) Dengue-Infektion zu einer erhöhten Blutungsgefahr führen können.

Eine Impfung oder eine spezifische Behandlung ist derzeit nicht verfügbar.

Empfehlungen

In folgenden Szenarien in Bezug auf Kinderwunsch oder Schwangerschaft schlagen wir folgende Vorgehensweisen vor:

Szenarium 1

Ein Paar möchte Kinder zeugen, einer von beiden oder beide Personen haben sich in einem ZIKV-Endemiegebiet aufgehalten.

Grundsätzlich sollte man mit dem Versuch, schwanger zu werden, mindestens 3 Menstruationszyklen (3 Monate) abwarten – bei symptomatischer ZIKV-Infektion oder auch bei Aufenthalt in einem ZIKV-Endemiegebiet des männlichen Partners werden bis zu 6 Monate empfohlen. Das beruht auf der Tatsache, dass die PCR-Probe (des ZIKV) bis zu 62 Tage nach Symptombeginn im Ejakulat positiv ist. Bei Aufenthalt im Endemiegebiet kann zur Risikoabschätzung eine Laboruntersuchung durchgeführt werden (2–12 Wochen nach Exposition IgM/IgG). Aufgrund der unklaren Sensitivität/Spezifität der Testergebnisse schliesst ein negatives Ergebnis eine Infektion jedoch nicht aus. Das Risiko für den Feten bei einer ZIKV-Infektion zum Zeitpunkt der Konzeption ist nach heutiger Datenlage unbekannt.

Szenarium 2

Die Frau ist schwanger und hat sich vor oder während der Schwangerschaft im Endemiegebiet aufgehalten.

Bei der Frau kann eine Laboruntersuchung erwogen werden, in dem Wissen, dass ein negativer Test eine Infektion nicht ausschliessen kann.

Laboruntersuchungen

- Sofern symptomatisch (< 21 Tage nach Symptombeginn):
- RT-PCR im Serum oder Plasma plus RT-PCR im Urin (mind. 20 ml) und eventuell Speichel (im HUG durchgeführt)
 - IgM/IgG-Serologie (bei erster Konsultation = Ausgangsserologie) und Einfrieren von Serum.

Sofern asymptomatisch und Symptome > 21 Tage:

4 Wochen (28 Tage) nach Rückkehr:

- RT-PCR im Serum oder Plasma plus RT-PCR im Urin (mind. 20 ml)
- IgM/IgG-Serologie.

Wenn die IgM/IgG-Serologie und die PCR innerhalb von 4 Wochen nach Rückkehr negativ waren, soll die Testung mittels Serologie und PCR im Serum/Plasma und im Urin nach 4 Wochen wiederholt werden.

Ultraschalluntersuchungen

- Zwischen der 16. und 18. Schwangerschaftswoche (SSW) erfolgt erstmals eine detaillierte Sonografie (bei bekanntem ZIKV-Infektionszeitpunkt mindestens 4 Wochen nach Symptombeginn) bezüglich fetalen Wachstums inklusive Kopfwachstum (einschliesslich Dopplersonografie), Fruchtwassermenge, fetaler Infektionszeichen (Verkalkungen, Hydropszeichen, zerebrale Veränderungen).
- Danach erfolgen in vierwöchentlichen Abständen wiederholte Ultraschalluntersuchungen.

Zwei wiederholte negative Testresultate (ZIKV-Serologie IgG/IgM), 2 bis 12 Wochen nach Exposition, machen eine ZIKV-Infektion sehr unwahrscheinlich; somit kann das Ultraschall-Untersuchungsintervall vergrössert werden.

Szenarium 3

Die Frau ist schwanger und ist an einer ZIKV-Infektion erkrankt (positiver PCR-Test im Blut/Urin).

Die Ultraschalluntersuchungen sollten alle 2 bis 4 Wochen (je nach Befund) durchgeführt werden. Eine Amniozentese sollte je nach Befund und nach individueller Beratung angeboten werden. Der optimale Zeitpunkt dafür ist zurzeit noch unklar. Das ZIKV kann bereits 4 Wochen nach den klinischen Symptomen der Mutter in der Amnionflüssigkeit nachgewiesen werden. Die Sensitivität und die Spezifität der RT-PCR in Amnionflüssigkeit ist aber unbekannt. Zudem ist unklar, ob ein positives Resultat in der Amniozentese eine klinisch relevante fetale Anomalie bedeutet (und sofern dies bestätigt werden könnte,

in wie vielen Fällen dies der Fall wäre). Wie üblich, sind das Risiko einer Amniozentese und der Benefit bezüglich Diagnose-sicherung abzuwägen. Dies muss individuell diskutiert werden.

Szenarium 4

Die Frau ist schwanger, ihr Partner hat sich im Endemiegebiet aufgehalten und kommt zurück.

Grundsätzlich sollte bis zum Ende der Schwangerschaft bei sexuellen Kontakten ein Kondom verwendet werden.

Zusammenfassung

- **Das ZIKV gehört** zur Gattung der *Flaviviren*, und die Übertragung erfolgt durch *Aedes*-(*Stegomyia*)-Mücken. Es kann jedoch auch sexuell übertragen werden.
- **Ein erwiesener Zusammenhang besteht** zwischen einer ZIKV-Infektion während der Schwangerschaft, dem Auftreten einer Mikrozephalie und möglicherweise weiteren Anomalien beim Fetus und beim Neugeborenen.
- **Allen schwangeren Frauen** und Frauen, die eine Schwangerschaft planen oder nicht ausschliessen können, soll von einer Reise in ZIKV-Endemiegebiete mit aktiver Übertragung abgeraten werden.
- **Falls sich eine schwangere Frau im Endemiegebiet aufgehalten hat**, sollte sie zum Ausschluss einer ZIKV-Infektion an einem spezialisierten Zentrum betreut werden. Wiederholte, spezialisierte Ultraschalluntersuchungen sind notwendig.
- **Falls sich der Partner** einer schwangeren Frau in einem Endemiegebiet aufgehalten hat, sollte bis zum Ende der Schwangerschaft bei sexuellem Kontakt ein Kondom verwendet werden.

Datum: Juni 2016.

Übersetzt aus dem Englischen (Quelle: RCOG Guidelines Nr. 44, 2006)

Referenzen bei den Autoren.

(empfehlenswerter Review-Artikel: *N Engl J Med* 2016; 374: 1552-1563.)

Interessenkonflikte:

Alle Autoren deklarieren, in keinem Interessenkonflikt in Bezug zu diesem Expertenbrief zu stehen.

* Evidenzlevel und Empfehlungsgrade der Therapieangaben

Evidenzlevel

- Ia** Evidenz durch die Metaanalyse von randomisierten, kontrollierten Untersuchungen
- Ib** Evidenz durch mindestens eine randomisierte, kontrollierte Untersuchung
- Ila** Evidenz durch mindestens eine gut angelegte, kontrollierte Studie ohne Randomisierung
- Ilb** Evidenz durch mindestens eine gut angelegte andere quasiexperimentelle Studie
- III** Evidenz durch gut angelegte, beschreibende Studien, die nicht experimentell sind, wie Vergleichsstudien, Korrelationsstudien oder Fallstudien
- IV** Evidenz durch Expertenberichte oder Meinungen und/oder klinische Erfahrung anerkannter Fachleute

Empfehlungsgrad

- A** Es ist in der Literatur, die gesamthaft von guter Qualität und Konsistenz sein muss, mindestens eine randomisierte, kontrollierte Untersuchung vorhanden, die sich auf die konkrete Empfehlung bezieht (Evidenzlevel Ia, Ib).
- B** Es sind zum Thema der Empfehlung gut kontrollierte, klinische Studien vorhanden, aber keine randomisierten, klinischen Untersuchungen (Evidenzlevel Ila, Ilb, III).
- C** Es ist Evidenz vorhanden, die auf Berichten oder Meinungen von Expertenkreisen basiert und/oder auf der klinischen Erfahrung von anerkannten Fachleuten. Es sind keine qualitativ guten, klinischen Studien vorhanden, die direkt anwendbar sind (Evidenzlevel IV).
- Good-Practice-Punkt**
Empfohlene Best Practice, die auf der klinischen Erfahrung der Expertengruppe beruht, die den Expertenbrief/die Guideline herausgibt.

Beispielhafter Algorithmus

