

Expertenbrief No 46

Kommission Qualitätssicherung
 Präsident Prof. Dr. Daniel Surbek

Zikavirus und Schwangerschaft

Aebi-Popp K., Martinez de Tejada B., Baud D, Ochsenbein N., Surbek D., Eperon I.

Allgemeines

Die Weltgesundheitsorganisation WHO hat am 01.02.2016 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-Infektion während der Schwangerschaft und des Auftretens einer Mikrozephalie und evtl. weiteren Anomalien beim Fetus und beim Neugeborenen.

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 des Risikos sollte insbesondere der optimale Schutz vor Mückenstichen tagsüber, abends und nachts besprochen werden (Hauptübertragungszeit am Vormittag sowie späten Nachmittag und Dämmerung): Empfohlen werden lange helle Shirts und Hosen, welche imprägniert sind, Moskitonetze und optimale Repellentien (zB DEET). (siehe auch www.safetravel.ch). In manchen Zentren wird vor Antritt einer Reise ein sog „Null-Serum“ abgenommen, um nach der Reise eine Zika-Virus-Infektion in der serologischen Untersuchung zeitlich dieser Reise zuordnen zu können (keine „Seronarbe“ bei früherem Kontakt mit Flaviviren).

Eine Zika Virus Infektion ist in der Schweiz seit 5.3.2016 beim BAG meldepflichtig.

Evidenz-Level

IV

Erreger

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

IV

Vorkommen

Aktive Übertragung derzeit (Stand Mai 2016) in Mittel- und Südamerika, Karibik, Kap Verde, Samoa, US Samoa, Tonga, Marschall Inseln, Neu-Kaledonien, Fidschi, Kosrae (Fed. Staat von Mikronesien), Papua Neuguinea und Tonga; die Ausbreitung kann sich rasch ändern, aktueller Stand siehe Link 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, Philippinen, und den Salomonen.

IV

Übertragungsweg

Übertragung durch *Aedes (Stegomyia)* Mücken (*Aedes aegypti/albopictus*). Die Hauptaktivität dieser Mücken ist am Vormittag sowie späten Nachmittag und Dämmerung. Es gibt 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. Es ist noch unklar, ob Männer, die nie symptomatisch an ZIKV erkrankt sind, das Virus übertragen können.

Eine Übertragung über Blut Transfusion 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.

IV

Inkubationszeit

Nicht genau bekannt, wahrscheinlich 3 -14Tage.

IV

Krankheitsbild

In den meisten Fällen (ca 70%) ist die Erkrankung asymptomatisch. Selten kommt es zu unspezifischen, milden 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, so genanntes Guillain-Barré-Syndrom).

Bei schwangeren Frauen kann es durch eine ZIKA Virusinfektion zur Fehlgeburt, Frühgeburt, intrauterinen Wachstumsretardierung und fetalen Mikrozephalie, so wie zu Gehirn- und Augenfehlbildungen und Hörminderung beim Kind kommen. Es ist bis heute noch unklar, bei wie vielen Prozenten der infizierten schwangeren Frauen es zur vertikalen Transmission zum Fetus kommt, und in wie vielen Prozenten der Fälle von fetaler / intrauteriner Infektion es zu einer klinisch relevanten Schädigung des Kindes kommt. Kleine Fallberichte gehen davon aus, dass ca 1% der Kinder nach einer Infektion im ersten Trimenon von einer Mikrocephalie betroffen sind, jedoch zeigt eine brasilianische Studie dass 29% (12/42) der Feten von ZIKV-infizierten Müttern Auffälligkeiten im Ultraschall zeigten (intracerebrale Verkalkungen, Mikrocephalie, Flussminderung der A. cerebri media und Hirnfehlbildungen). Da nach heutigem Wissensstand besonders im Hinblick auf das Risiko für das ungeborene Kind und den Folgen einer Erkrankung grosse Unsicherheiten bestehen, empfiehlt sich bei direkter Zika Virus Exposition in der Schwangerschaft eine Betreuung der Schwangeren an einem spezialisierten Zentrum.

IV

Definition einer ZIKV-Exposition: a) Aufenthalt in einem Gebieten mit aktiver ZIKV Übertragung, b) sexueller Kontakt mit einem Mann mit nachgewiesener ZIKV Infektion c) sexueller Kontakt mit einem Mann, welcher sich in den letzten 6 Monaten in einem Gebieten mit aktiver ZIKV-Übertragung aufgehalten hat.

Diagnose

RT-PCR: bei akuter Erkrankung 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 5 Tagen nach Symptombeginn. Kreuzreaktionen mit anderen Flaviviren, insbesondere Dengue und Gelbfieber, sind möglich. Der NS-1-Antigen Nachweis ist hingegen spezifisch für Dengue und bei Zika negativ (Ausnahmen wurden beschrieben).

IV

Eine Zika Virus 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 (evtl deren Partner):

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

Wenn IgM/ IgG Serologie und PCR innerhalb von 4 Wochen nach Rückkehr negativ waren: Wiederholung der Serologie und PCR in Serum/Plasma und in Urin nach 4 Wochen

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

Therapie der akuten Zika Virus (ZIKV) Infektion

Symptomatisch: Paracetamol, Flüssigkeit, Ruhe. 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 spezifische Behandlung ist derzeit nicht verfügbar.

Empfehlungen

In folgenden Szenarien in Bezug auf Kinderwunsch oder Schwangerschaft schlagen wir folgendes Vorgehen vor:

1) Paar möchte schwanger werden, einer von beiden oder beide haben sich in einem ZIKV Endemiegebiet aufgehalten:

Grundsätzlich sollte mit dem Versuch, schwanger zu werden mindestens 3 Menstruationszyklen (3 Monate) abgewartet werden, bei symptomatischer Erkrankung an ZIKA Virus oder auch bei Aufenthalt in einem ZIKV-Endemiegebiet des männlichen Partners werden bis zu 6 Monate empfohlen. Dies beruht auf der Tatsache, dass die PCR-Probe (ZIKAV) bis zu 62 Tage nach Symptombeginn im Ejakulat positiv war. 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 Zika Infektion zum Zeitpunkt der Konzeption ist nach heutiger Datenlage unbekannt.

2) Die Frau ist schwanger, und hat sich vor oder während der Schwangerschaft im Endemiegebiet aufgehalten:

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

Laboruntersuchungen:

- **Symptomatisch (<21 Tage nach Symptombeginn):**
 - RT-PCR in Serum oder Plasma plus RT-PCR im Urin (mind. 20ml) und ev. Speichel (im HUG durchgeführt)
 - IgM/ IgG Serologie (bei erster Konsultation= Ausgangsserologie) und Einfrieren von Serum
- **Asymptomatisch und Symptome >21 Tage):**
 - **4 Wochen (28 Tage) nach Rückkehr:**
 - RT-PCR in Serum oder Plasma plus RT-PCR in Urin (min 20 ml)
 - IgM/ IgG Serologie

Wenn IgM/ IgG Serologie und PCR innerhalb von 4 Wochen nach Rückkehr negativ waren: Wiederholung der Serologie und PCR in Serum/Plasma und in Urin nach 4 Wochen

Ultraschalluntersuchungen:

- Mit 16-18 Wochen erstmals detaillierte US Untersuchung (bei bekanntem Infektionszeitpunkt mit Zika, mind. 4 Wochen nach Symptombeginn): Fetales Wachstum inkl. Kopfwachstum, Dopplersonographie, Fruchtwassermenge fetale Infektionszeichen (Verkalkungen, Hydropszeichen, cerebrale Veränderungen)
- Danach in 4-wöchentlichen Abständen wiederholte Ultraschalluntersuchungen

Zwei wiederholte Tests (Zika Serologie IgG/IgM) 2-12 Wochen nach Exposition machen eine ZIKV Infektion sehr unwahrscheinlich, womit das Ultraschall-Untersuchungsintervall vergrössert werden kann

3) Frau ist schwanger und ist an einer ZIKV-Infektion erkrankt (pos PCR im Blut/Urin):

Ultraschalluntersuchungen sollten alle 2-4 Wochen (je nach Befund) durchgeführt werden.

Eine Amniocentese sollte je nach Befund und nach individueller Beratung angeboten werden. Der optimale Zeitpunkt dafür ist zur Zeit noch unklar. Das Zika Virus ist bereits 4 Wochen nach klinischen Symptomen der Mutter in der Amnionflüssigkeit nachgewiesen worden. Die Sensitivität und Spezifität der RT-PCR in Amnionflüssigkeit ist unbekannt. Zudem ist unklar, ob ein positives Resultat in der Amniocentese eine klinisch relevante fetale Anomalie bedeutet, und wenn ja, in wie vielen Fällen. Wie üblich ist das Risiko einer AC und der Benefit zur Diagnosesicherung abzuwägen und muss individuell diskutiert werden.

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

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

IV

<p>Zusammenfassung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das Zika Virus gehört zur Gattung der <i>Flaviviren</i> und die Übertragung erfolgt durch <i>Aedes (Stegomyia)</i> Mücken. Es kann jedoch auch sexuell übertragen werden. • Es besteht ein erwiesener Zusammenhang zwischen einer Zika-Infektion während der Schwangerschaft und dem Auftreten einer Mikrozephalie und evtl. 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 Zika Infektion an einem spezialisierten Zentrum betreut werden. Insbesondere sind wiederholte, spezialisierte Ultraschalluntersuchungen notwendig. • Fall sich der Partner einer schwangeren Frau in einem Endemiegebiet aufgehalten hat, sollte bis zum Ende der Schwangerschaft bei sexuellem Kontakt ein Kondom verwendet werden. 	IV
--	----

Evidenzlevel	Empfehlungsgrad
Ia Evidenz durch die Meta-Analyse von randomisierten, kontrollierten Untersuchungen	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)
Ib Evidenz durch mindestens eine randomisierte, kontrollierte Untersuchung	B Es sind zum Thema der Empfehlung gut kontrollierte, klinische Studien vorhanden, aber keine randomisierte klinische Untersuchungen (Evidenzlevel IIa, IIb, III)
IIa Evidenz durch mindestens eine gut angelegte, kontrollierte Studie ohne Randomisierung	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)
IIb Evidenz durch mindestens eine gut angelegte andere, quasi-experimentelle Studie	Good Practice Punkt Empfohlene Best Practice, die auf der klinischen Erfahrung der Expertengruppe beruht, die den Expertenbrief / Guideline herausgibt
III Evidenz durch gut angelegte, beschreibende Studien, die nicht experimentell sind, wie Vergleichsstudien, Korrelationsstudien oder Fallstudien	<input checked="" type="checkbox"/>
IV Evidenz durch Expertenberichte oder Meinungen und/oder klinische Erfahrung anerkannter Fachleute	

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

Referenzen: Bei den Autoren (empfehlenswerter Review Artikel im N Engl J Med 2016, 374:1552-1563)

Deklaration von Interessenkonflikten:

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

Datum: Juni 2016

Die Kommission Qualitätssicherung der gynécologie suisse / SGGG erarbeitet Guidelines und Expertenbriefe mit der größtmöglichen Sorgfalt - dennoch kann die Kommission Qualitätssicherung der gynécologie suisse / SGGG für die Richtigkeit und Vollständigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. Die Angaben der Hersteller sind stets zu beachten, dies gilt insbesondere bei Dosierungsangaben. Aus Sicht der Kommission entsprechen Guidelines und Expertenbriefe dem aktuellen Stand der Wissenschaft zur Zeit der Redaktion. Zwischenzeitliche Änderungen sind von den Anwendern zu berücksichtigen.

Beispielhafter Algorithmus

(Clinical management of pregnant women exposed to Zika virus. Vouga M et al. Lancet Infect Dis. 2016 Jul;16(7):773)

