



DGGG e.V. • Hausvogteiplatz 12 • 10117 Berlin

Herrn Prof. Dr. Klaus Stark

Fachgebiet 35; Abt. Infektionsepidemiologie

Robert-Koch-Institut

Seestr. 10

13353 Berlin

cc/ Frau Prof. A. Geipel, Herrn PD M. Enders, Herrn Prof. I. Mylonas
cc/ Herrn Prof. Diethelm Wallwiener, Frau Prof. Birgit Seelbach-Göbel
cc/ Frau Fragale, Frau Frohloff

Präsident

Prof. Dr. Diethelm Wallwiener
Ärztlicher Direktor
Universitäts-Frauenklinik Tübingen

Repräsentanz der DGGG und
Fachgesellschaften
Hausvogteiplatz 12
D – 10117 Berlin
Telefon: +49 (0) 30 514883333
Telefax: +49 (0) 30 51488344
info@dggg.de
www.dggg.de

DGGG-Stellungnahmensekretariat

Frauenklinik
Universitätsklinikum Erlangen
Universitätsstraße 21-23
91054 Erlangen
Telefon: +49 (0) 9131-85-44063
+49 (0) 9131-85-33507
Telefax: +49 (0) 9131-85-33951
E-Mail: fk-dggg-stellungnahmen@uk-
erlangen.de
www.frauenklinik-uk-erlangen.de

19.05.2016

231. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

zum Thema Zika-Virus Infektion während der Schwangerschaft, Auswirkungen auf den Feten und Empfehlungen zur Überwachung und Diagnostik

Die Datenlage zu Schwangerschaften mit Zika-Virus Infektion ist weiterhin begrenzt, allerdings nimmt die Evidenz eines Kausalzusammenhangs zwischen transplazentarer Infektion und angeborenen ZNS Auffälligkeiten stetig zu (1,2).

Das Zika-Virus ist genetisch mit dem Dengue-Virus, dem West-Nil-Virus (WNV), dem Gelbfieber-Virus (YFV) und dem Japanischen Enzephalitis-Virus (JEV) verwandt. Das Virus wird in den meisten Fällen durch den Stich von infizierten Mücken, vor allem der Gattung Aedes, übertragen. Während die Gelbfiebertmücke (Aedes aegypti) der wichtigste Vektor in Südamerika zu sein scheint (3), könnten auch die anderen Mosquitoarten (z.B. die asiatische Tigermücke (Aedes albopictus) (4) zur Übertragung des Virus beitragen. Die Inkubationszeit liegt zwischen drei und zwölf Tagen. Es gibt keine Hinweise, dass Schwangere empfänglicher für Zika-Virus sind oder dass Symptome bei Ihnen ausgeprägter auftreten.

Allgemeine Symptome einer Zika-Virus Infektion können z.B. Hautausschlag, Kopf-, Gelenk-, und Muskelschmerzen, nicht-eitrige Konjunktivitis oder subfebrile Temperaturen sein. Die derzeitige Definition des Erkrankungsbildes beinhaltet mindestens zwei dieser vier Symptome (5).



Ein Großteil (ca. 60 % - 80 %) der Infektionen verläuft allerdings asymptomatisch. Es gibt derzeit weder eine Impfung gegen Zikavirus noch eine spezifische antivirale Therapie (6). Eine Erkrankung wird symptomatisch mit Schmerzmitteln, fiebersenkenden Medikamenten und durch die Zufuhr von reichlich Flüssigkeit behandelt. Eine bereits durchgemachte Zika-Virus Infektion schützt aller Voraussicht nach vor einer weiteren Infektion mit demselben Erreger.

Maternofetale **Transmission**

Die materno-fetale Transmission von Zika-Virus wurde für alle Schwangerschaftstrimester beobachtet. Das volle Spektrum einer kongenitalen Zika-Virusinfektion ist unbekannt, unter den häufigsten Auffälligkeiten, von auf Zika-Virus positiv getesteten Neugeborenen, sind Mikrozephalie, Hirnatrophie, Ventrikulomegalie und intrakranielle Verkalkungen. Weitere Assoziationen sind Augendefekte, Anomalien des Corpus callosum und des Kleinhirns, Gelenkkontrakturen oder Hautläsionen. Zika-Virus scheint auch im Zusammenhang mit intrauterinem Fruchttod zu stehen (7). Zika-Virus RNA wurde in der Plazenta und in verschiedenen fetalen Geweben nachgewiesen (8).

Die Häufigkeit einer transplazentaren Übertragung und das Risiko einer kongenitalen Schädigung bei nachgewiesener fetaler Zika-Virus Infektion sind nicht bekannt. Unklar ist auch, ob der Zeitpunkt oder die Ausprägung von Symptomen, die Viruslast oder die maternale Immunantwort Auswirkungen auf die Transmissionsrate oder das Vorkommen kongenitaler Anomalien haben. Eine retrospektive Fallkontrollstudie aus Polynesien legt nahe, dass eine Exposition im 1. oder 2. Trimenon mit einer höheren Wahrscheinlichkeit fetaler Auffälligkeiten assoziiert ist. In dieser Untersuchung wurde die Häufigkeit einer Mikrozephalie nach Infektion im ersten Trimenon mit ca. 1:100 (95 Mikrozephaliefälle (95%CI 34-191) pro 10.000 infizierte Schwangere) und die allgemeine Neugeborenenprävalenz der Mikrozephalie mit 0,02 % angegeben (9).

Eine Nachbeobachtung aus Brasilien von 35 Neugeborenen mit Mikrozephalie aber ohne labor-diagnostisch gesicherte intrauterine Zika-Virus Infektion zeigte, dass alle Mütter in Gebieten mit aktiver Zika-Virus-Transmission lebten oder diese bereisten. Bei den 35 Neugeborenen wurde in 74% eine schwere Mikrozephalie diagnostiziert, alle Kinder mit einer zusätzlichen Bildgebung (n=27) hatten auch strukturelle Hirnauffälligkeiten (10). Auch die peripartale Transmission ist beschrieben (11). Vermehrungsfähiges Zika-Virus wurde ebenfalls in Muttermilch nachgewiesen (12). Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist noch unklar.



Mikrozephalie und angeborene Fehlbildungen des Zentralen Nervensystems (ZNS)

Ein Anstieg von Mikrozephaliefällen, teilweise in Kombination mit anderen zerebralen Fehlbildungen, wurde insbesondere für Brasilien und Französisch Polynesien berichtet. Zwischen Oktober 2015 und April 2016 wurden 6906 Mikrozephaliefälle in Brasilien gemeldet (Stand 11.04.2016). Im Gegensatz dazu betrug die jährliche Rate zwischen 2001 und 2014 ca. 163 Fälle pro Jahr (6). Vor allem in den Bundesstaaten, in denen in den Monaten zuvor Ausbrüche von Zika Virus Infektionen aufgrund klinisch-epidemiologischer Beobachtungen für wahrscheinlich gehalten wurden, zeigten sich gehäuft Mikrozephaliefälle. In Pernambuco (Brasilien) wies man Zika-Virus spezifisches IgM bei 30/31 (97%) Neugeborenen mit Mikrozephalie in der Zerebrospinalflüssigkeit nach (2). Zika-Virus wurde auch im 3. Trimenon im Fruchtwasser bei 2 Feten mit Mikrozephalie nachgewiesen. Die Mütter berichteten über eine symptomatische Infektion in der 10. bzw. 18. SSW (13).

Unter Mikrozephalie versteht man die Verminderung des Kopfumfanges. Die Definition ist uneinheitlich, meist werden 2 oder 3 Standardabweichung (SD) vom Mittelwert oder die 3. bzw. 5. Perzentile des Kopfumfanges als Grenzwert angegeben. Die Gruppe der Mikrozephalien ist sehr heterogen. Sie kann sowohl genetisch bedingt sein als auch infektiöse, toxische oder metabolische Ursachen haben. Als infektiöse Ursachen einer Mikrozephalie kommen in unseren Patientenkollektiven vor allem Zytomegalie oder Toxoplasmose in Betracht. Zerebrale Hinweiszeichen wie intrakranielle Verkalkungen oder Ventrikulomegalie werden auch bei Zika-Virus Infektion beschrieben. Für die Prognose ist sowohl der Grad der Mikrozephalie als auch das Vorliegen weiterer Anomalien bedeutsam. Nachgeburtliche Auffälligkeiten können Krampfanfälle, Hör- oder Sehstörungen und andere neuromotorische Defizite sein.

Die meisten Fälle von Zikavirus-assoziiertem Mikrozephalie wurden postnatal registriert. In einzelnen Fällen wurde sonographisch zwischen 20 und 30 Schwangerschaftswochen (SSW) eine Mikrozephalie beobachtet. Weitere, pränatal im Zusammenhang mit Zika-Virus Infektionen beschriebene sonographische oder kernspintomographische ZNS-Auffälligkeiten waren Ventrikulomegalie, erweiterte Zisterna magna, Auffälligkeiten des Corpus callosum (hypoplastisch, fehlend), zerebrale Verkalkungen, Gyrierungsstörungen, Anomalien des Kleinhirns (Vermisypoplasie bzw. Agenesie) (7,14,15,16). Bei Infektion im 1. Trimenon wurden Ultraschallauffälligkeiten ab der ca. 20. SSW beschrieben (16). Weiterhin wurden in Einzelfällen eine intrauterine Wachstumsretardierung und Gelenkkontrakturen beobachtet (7,14,15,16).



Empfehlungen zur Überwachung und Diagnostik

a) Labordiagnostik

Schwangere, die sich in Endemiegebieten aufgehalten haben, sollten bezüglich von Symptomen einer Zika-Virus Infektion befragt werden. In Abhängigkeit des zeitlichen Bezuges zum möglichen Infektionsgeschehen sollte eine entsprechende Diagnostik aus Serum, Plasma oder Urin erfolgen (Abbildung 1).

Im Akutstadium der Infektion ist der Erregernachweis in Blut oder Urin mittels molekularer Untersuchungsmethoden (z.B. RT-PCR) vorrangig. Liegt die Exposition bereits mehr als 3 Wochen zurück so erfolgt die weitere Abklärung mittels Antikörpernachweis. Für diesen stehen mehrere Methoden zur Verfügung [z.B. indirekte Immunfluoreszenztest (IIFT), Enzymimmunoassay (EIA), Neutralisationstest]. Aufgrund der antigenen Verwandtschaft zu anderen Flaviviren (z.B. Dengue-Virus) kann es im IIFT (basiert auf Vollvirusantigen) zu deutlichen Antikörper-Kreuzreaktionen kommen. Diese Problematik ist bei Anwendung des NS1 EIA (als Antigen wird ein rekombinantes Protein verwendet) aufgrund der hohen Spezifität deutlich geringer ausgeprägt (17). Der negative NS1 Antikörpernachweis schließt eine Zika-Virus Infektion, die bereits mehr als 3 Wochen zurückliegt, mit großer Wahrscheinlichkeit aus. Ein positiver Antikörpernachweis kann mittels Neutralisationstest (nur Speziallaboratorien) weiter abgeklärt werden (18).

Da ca. 80% der Infektionen asymptomatisch verlaufen, sollte allen Schwangeren nach Rückkehr aus Endemiegebieten eine Diagnostik angeboten werden (3, 19) (Abbildung 1).

b) Ultraschalldiagnostik

Schwangere mit Exposition zu Zika-Virus sollten eine Basisultraschalluntersuchung erhalten (19). Es erscheint sinnvoll diese ca. 3-4 Wochen nach Auftreten der Symptome bzw. nach der Reise durchzuführen. Bei Schwangerschaften $\geq 14+0$ SSW sollte diese beinhalten (20):

- 1) Allgemeine Beurteilung der fetalen Anatomie
- 2) Fetale Biometrie: biparietaler Durchmesser (BPD), Kopfumfang (KU), Abdomenumfang (AU), Femurlänge (FL), transcerebellärer Durchmesser (TCD)
- 3) Gezielte Beurteilung der zerebralen Anatomie: Weite der Seitenventrikel, Suche nach Echogenitätsvermehrung

Ist die Diagnostik negativ und der Basisultraschall normal, sollte eine weitere sonografische Diagnostik mit Dokumentation des Kopfumfanges > 28 SSW im Rahmen der normalen Mutterchaftsvorsorge erfolgen. Bei nachgewiesener maternaler Zika-Virusinfektion werden sonografi-



sche Kontrollen ca. alle 4 Wochen empfohlen. Eine detaillierte Neurosonografie ≥ 20 SSW in einer spezialisierten Einrichtung (z.B. DEGUM II oder III) sollte zusätzlich angeboten werden. Eine invasive pränatale Diagnostik wird nicht generell empfohlen, da ein positives Ergebnis keine Rückschlüsse auf mögliche fetale Fehlbildungen zulässt. Finden sich Auffälligkeiten im Basisultraschall oder bei den Kontrolluntersuchungen sollte die Schwangere zur detaillierten Organdiagnostik inklusive Neurosonografie überwiesen werden. In Abhängigkeit der erhobenen Befunde kann eine weiterführende Diagnostik (TORCH Serologie, ggf. Wiederholung der Zika-Virus Serologie, invasive Diagnostik) erforderlich sein. Eine Amniozentese zur Zika-Virus RT-PCR sollte frühestens ab 20+0 SSW und mindestens 6 Wochen nach Exposition durchgeführt werden (19). Die Schwangere ist darüber aufzuklären, dass Sensitivität und Spezifität der invasiven Diagnostik bei Zika-Virus Infektion nicht bekannt sind. Es ist ebenfalls unklar, wie hoch die Wahrscheinlichkeit einer fetalen Schädigung bei sonografisch unauffälligem Feten aber positiver Fruchtwasser-PCR ist. Zur weiteren Beurteilung kann bei entsprechender Verfügbarkeit und Expertise eine fetale MRT Untersuchung, möglichst > 28 SSW in Erwägung gezogen werden (20). Finden sich typische Hirnauffälligkeiten und eine positive Fruchtwasser-PCR ist die Wahrscheinlichkeit einer Assoziation hoch. Bei gesicherter pränataler Infektion und schwerwiegenden Ultraschallauffälligkeiten muss der Schwangerschaftskonflikt geklärt werden – auch im Hinblick auf einen möglichen Schwangerschaftsabbruch.

c) Postpartale Diagnostik

Eine Testung von Neugeborenen sollte bei positiv bzw. unklar getesteten Schwangeren sowie solchen mit typischen ZNS Auffälligkeiten nach Aufenthalt in Endemiegebieten erfolgen. Die Testung mittels RT-PCR und IgM-Antikörper auf Zika-Virus sollte möglichst innerhalb der ersten zwei Tage nach Geburt durchgeführt werden. Ebenfalls sollte eine Testung auf IgM-Antikörper gegen das Dengue-Virus erfolgen. Es wird ferner eine pathologische Untersuchung der Plazenta und der Nabelschnur mit immunhistochemischen bzw. molekularbiologischen Methoden in einem Speziallabor empfohlen (19, 21).

In einem Fall von symptomatischer intrauteriner Infektion wurde Zika-Virus RNA bei Geburt (Interuptio in der 21. SSW) nur im ZNS, nicht aber anderen Untersuchungsmaterialien nachgewiesen (22). Daher sollte bei Vorliegen auffälliger Befunde und gesicherter Exposition in der Schwangerschaft ggf. zusätzlich Liquor untersucht werden. Asymptomatische Neugeborene mit gesicherter pränataler Infektion sollten regelmäßig standardisiert nachuntersucht werden, da Langzeitfolgen derzeit nicht bekannt sind.



Prävention

Reisen in Zika-Endemiegebiete sollten während der Schwangerschaft vermieden werden. Ist diese nicht vermeidbar, sollten Vorkehrungen zum Schutz vor Mückenstichen getroffen werden.

Bei Sexualpartnern mit erhöhtem Expositionsrisiko wird zum Kondomgebrauch bzw. Abstinenz geraten. Bei negativem Zika-Virus Antikörper Befund 3 Wochen nach Reiserückkehr entfällt diese Präventionsmaßnahme. Bei nachgewiesener, symptomatischer Zika-Virusinfektion sollten Frauen bis zu 8 Wochen nach Symptombeginn, Männer aufgrund der zum Teil langen Nachweisbarkeit der viralen RNA im Sperma bis zu 6 Monate auf Kontrazeption achten (5,23)

Weiterführende online Informationen

- Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin: www.bnitm.de
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC): <http://www.cdc.gov>
- Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin (DTG): www.dtg.org
- Europäisches Zentrum für die Prävention und Kontrolle von Krankheiten (ECDC): <http://ecdc.europa.eu/en/Pages/home.aspx>
- Pan American Health Organization: www.paho.org
- Robert Koch Institut (RKI): www.rki.de
- Weltgesundheitsorganisation (WHO): www.who.int

Die Stellungnahme wurde von

Frau Prof. Dr. Annegret Geipel, Abteilung für Geburtshilfe und Pränatale Medizin, Universitätsklinikum Bonn, 53105 Bonn

Herrn PD Dr. Martin Enders, Labor Prof. G. Enders & Kollegen, MVZ Medizinische Diagnostik Stuttgart; 70173 Stuttgart

Herrn Prof. Dr. Ioannis Mylonas, Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universitätsklinikum München, 80337 München

erstellt.

Prof. Dr. Diethelm Wallwiener
Präsident der DGGG e.V.

Prof. Dr. Matthias W. Beckmann
Leitlinienbeauftragter DGGG



Literatur:

1. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, Petersen LR. Zika Virus and Birth Defects - Reviewing the Evidence for Causality. *N Engl J Med*. 2016 Apr 13. [Epub ahead of print]
PMID: 27074377
2. Cordeiro MT, Pena LJ, Brito CA, Gil LH, Marques ET. Positive IgM for Zika virus in the cerebrospinal fluid of 30 neonates with microcephaly in Brazil. *Lancet*. 2016 Apr 18. pii: S0140-6736(16)30253-7. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30253-7. [Epub ahead of print]
3. Boorman JP, Porterfield JS. A simple technique for infection of mosquitoes with viruses; transmission of Zika virus. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1956; 50:238-242.
4. Vega-Rua A, Lourenco-de-Oliveira R, Mousson L, Vazeille M, Fuchs S, Yebakima A, Gustave J, Girod R, Dusfour I, Leparc-Goffart I, Vanlandingham DL, Huang YJ, et al. Chikungunya virus transmission potential by local Aedes mosquitoes in the Americas and Europe. *PLoS Negl Trop Dis* 2015; 9:e0003780.
5. Oduyebo T, Petersen EE, Rasmussen SA, Mead PS, Meaney-Delman D, Renquist CM, Ellington SR, Fischer M, Staples JE, Powers AM, Villanueva J, Galang RR, et al. Update: Interim Guidelines for Health Care Providers Caring for Pregnant Women and Women of Reproductive Age with Possible Zika Virus Exposure - United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65:122-127.
6. European Centre for Disease Control and Prevention. Rapid risk assessment: Zika virus disease epidemic: potential association with microcephaly and Guillain-Barre syndrome. 2016. Available at: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/rapid-risk-assessment-zika-virus-fifth-update-April-2016.pdf>. Retrieved April 11, 2016.
7. 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*. DOI: 10.1056/NEJMoa1602412.
8. Martines RB, Bhatnagar J, Keating MK, Silva-Flannery L, Muehlenbachs A, Gary J, 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;65:159-60.
9. Cauchemez S, Besnard M, Bompard P, et al. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013-15: a retrospective study. *Lancet* 2016 March 15 (Epub ahead of print)
10. Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IM, Horovitz DD, Cavalcanti DP, Pessoa A, et al. Possible association between Zika virus infection and microcephaly — Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:59–62.
11. Besnard M, Lastere S, Teissier A, Cao-Lormeau V, Musso D. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Euro Surveill* 2014; 19:20751.
12. Dupont-Rouzeyrol M, Biron A, O'Connor O, Huguon E, Descloux E. Infectious Zika viral particles in breastmilk. *Lancet* 2016 Mar 12;387(10023):1051. doi: 10.1016/S0140-



6736(16)00624-3.

13. 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 February 17 (Epub ahead of print).

14. Mlakar J, Korva M, Tul N, et al. Zika virus associated with microcephaly. *N Engl J Med* 2016;374:951-8.

15. Oliveira Melo AS, Malinger G, Ximenes R, Szejnfeld PO, Alves Sampaio S, Bispo de Filippis AM. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;47:6–7.

16. Jouannic JM, Friszer S, Leparc-Goffart I, Garel C, Eyrolle-Guignot D. Zika virus infection in French Polynesia. *Lancet*. 2016; 387:1051-2.

17. Huzly D, Hanselmann I, Schmidt-Chanasit J, Panning M. High specificity of a novel Zika virus ELISA in European patients after exposure to different flaviviruses. *Euro Surveill*. 2016 Apr 21;21(16). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.16.30203

18. Lanciotti RS1, Kosoy OL, Laven JJ, Velez JO, Lambert AJ, Johnson AJ, Stanfield SM, Duffy MR. Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerg Infect Dis*. 2008 ;14:1232-9.

19. Baud D, Van Mieghem T, Musso D, Truttmann AC, Panchaud A, Vouga M. Clinical management of pregnant women exposed to Zika virus. *Lancet Infect Dis*. 2016 Apr 4. pii: S1473-3099(16)30008-1. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30008-1. [Epub ahead of print].

20. Papageorghiou AT, Thilaganathan B, Bilardo CM, Ngu A, Malinger G, Herrera M, Salomon LJ, Riley LE, Copel JA. ISUOG Interim Guidance on ultrasound for Zika virus infection in pregnancy: information for healthcare professionals. *Ultrasound Obstet Gynecol*. DOI: 10.1002/uog.15896

21. Staples JE, Dziuban EJ, Fischer M, Cragan JD, Rasmussen SA, Cannon MJ, Frey MT, Renquist CM, Lanciotti RS, Munoz JL, Powers AM, Honein MA, et al. Interim Guidelines for the Evaluation and Testing of Infants with Possible Congenital Zika Virus Infection - United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65:63-67.

22. Driggers RW, Ho CY, Korhonen EM, Kuivanen S, Jääskeläinen AJ, Smura T, Rosenberg A, Hill DA, DeBiasi RL, Vezina G, Timofeev J, Rodriguez FJ, Levanov L, Razak J, Iyengar P, Hennenfent A, Kennedy R, Lanciotti R, du Plessis A, Vapalahti O. Zika Virus Infection with Prolonged Maternal Viremia and Fetal Brain Abnormalities. *N Engl J Med*. 2016 Mar 30. [Epub ahead of print]

23. Hills SL, Russell K, Hennessey M, Williams C, Oster AM, Fischer M, Mead P. Transmission of Zika Virus Through Sexual Contact with Travelers to Areas of Ongoing Transmission - Continental United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016 65:215-6.

Abbildung 1: Empfohlener Algorithmus bei Schwangerschaften mit Zika-Virus- Exposition (adaptiert nach 19)

