

## Unsicherheiten von Hausärzten bei der Erkennung und Behandlung

# Tuberkulose in der Schweiz: das Wichtigste in Kürze

Sabine Kiefer<sup>a,b</sup>, M.A., M.Sc.; Christian Auer<sup>a,b</sup>, PhD; Dr. med. Ekkehardt Altpeter<sup>c</sup>; Dr. med. Jean-Pierre Zellweger<sup>d</sup>; Prof. Dr. med. Johannes Blum<sup>a,b</sup>; Prof. Kaspar Wyss<sup>a,b</sup>, PhD

<sup>a</sup> Schweizerisches Tropen- und Public Health-Institut, Basel; <sup>b</sup> Universität Basel; <sup>c</sup> Bundesamt für Gesundheit, Bern; <sup>d</sup> Lungenliga Schweiz, Bern

### Hintergrund

Bis in die fünfziger Jahre war Tuberkulose in der Schweiz eine sehr bekannte und relativ häufig auftretende Erkrankung. In der Zwischenzeit ist die Erkrankung selten geworden, und das Risiko, an Tuberkulose zu erkranken, hat sich deutlich verringert. Die Fallzahlen sind mit zirka 500 Fällen pro Jahr ziemlich konstant. Aufgrund der Infektiosität und des ungünstigen Verlaufs bei einer späten Diagnose der Lungentuberkulose ist eine rechtzeitige und korrekte Behandlung der Patientinnen und Patienten wichtig, und es besteht die Sorge, dass Fälle zu spät erkannt oder behandelt werden. Da Hausärzte bei der Erkennung von an Tuberkulose Erkrankten eine entscheidende Rolle spielen, hat das Bundesamt für Gesundheit (BAG) das Schweizerische Tropen- und Public Health-Institut mit der Durchführung einer Tuberkulose-Wissensstudie bei Hausärzten beauftragt.

### Methoden

Die Befragung wurde postalisch als repräsentative Querschnittstudie zwischen Mai und Juni 2014 in der ganzen Schweiz durchgeführt mit dem Ziel, den Wissensstand und die Erfahrungen der Hausärzte in Bezug auf Tuberkulose zu erfassen. Als Basis für die Fragebogenentwicklung wurde das vom BAG und der Lungenliga Schweiz entwickelte «Handbuch Tuberkulose» [1] hinzugezogen. Auswahlgrundlage der repräsentativen Zufallsstichprobe waren im Medizinalberuferegister registrierte Ärzte, die den Facharztstitel «Allgemeine Innere Medizin» oder den Weiterbildungstitel «Praktischer Arzt» tragen. Insgesamt wurden 849 Ärzte angeschrieben, von denen sich 110 Hausärzte an der Befragung beteiligten (Rücklaufquote 13%).

### Wichtigste Ergebnisse

Grundlegende Symptome der Tuberkuloseerkrankung sind den Hausärzten gut bekannt (97%). Allerdings unterscheiden viele Ärzte in ihrem Vorgehen und dem Einsatz von diagnostischen Tests nicht deutlich genug

zwischen einer vermuteten Tuberkuloseinfektion und einer vermuteten Tuberkuloseerkrankung.

Eine Tuberkuloseinfektion bedeutet, dass eine Person die Tuberkulosebakterien eingeatmet und eine immunologische Reaktion aufgebaut hat. Bei einer Tuberkuloseinfektion hat die Person keine Symptome und ist nicht ansteckend. Eine Behandlung ist in der Regel nicht notwendig. Bei Personen mit Tuberkuloseinfektion, bei denen jedoch ein erhöhtes Risiko besteht, dass sich die Infektion zur Erkrankung entwickelt, empfiehlt sich eine prophylaktische Behandlung. Dies sind insbesondere Personen mit kürzlich intensivem Kontakt mit einer an Tuberkulose erkrankten Person, Kleinkinder oder immunsupprimierte Personen.

Insgesamt sind Tuberkuloseerkrankungen relativ selten, da nur etwa 5–10% der Personen mit einer Tuberkuloseinfektion auch eine Tuberkuloseerkrankung entwickeln. Bis sich eine Tuberkuloseinfektion zu einer Tuberkuloseerkrankung entwickelt, kann es Monate oder Jahre dauern. Im Erkrankungsfall ist eine umgehende Behandlung zwingend notwendig.

Die Diagnose einer Tuberkuloseerkrankung ist oft komplex und erfolgt in der Regel anhand des bakteriologischen Nachweises von Bakterien des *Mycobacterium tuberculosis*-Komplexes oder durch die Gesamtschau verschiedener diagnostischer Tests. Hierbei ist die Chronologie der anzuwendenden Tests zu beachten, ebenso wie deren einzelne Aussagekraft.

Neben diesen generellen Aspekten wurden auch bei folgenden Fragen und Themen spezifische Unsicherheiten festgestellt.

### Unsicherheit 1: Risikofaktoren für eine Tuberkuloseerkrankung

Der Zusammenhang von HIV und Tuberkulose ist fast allen Hausärzten bekannt (97%), allerdings unterschätzen zirka 15% oder mehr der Ärzte wichtige Faktoren, die ebenfalls das Risiko einer Tuberkuloseerkrankung deutlich erhöhen. Beispielhaft genannt seien hier: Risiko einer Erkrankung nach früheren Tuberkuloseerkrankungen (77%), Risiko einer Tuberkuloseinfektion



Sabine Kiefer

nach einem Kontakt mit an infektiöser Tuberkulose Erkrankten (81%) oder Drogenabhängigkeit (79%) (Tab. 1). Grundsätzlich gilt: Bei einer Tuberkuloseerkrankung kann ein breites Spektrum von Symptomen in unterschiedlichen Kombinationen auftreten. Vor allem bei bestehenden Risikofaktoren sollten Ärzte auch bei unklarer Symptomatik immer eine Tuberkuloseerkrankung in Erwägung ziehen.

### Unsicherheit 2: Zeitpunkt der Anwendung des IGRA- oder Tuberkulintests

Von den befragten Ärzten kennen 38% die Anwendungsmöglichkeiten relevanter Tests zur Abklärung einer möglichen Tuberkuloseinfektion nach einem Kontakt. Allerdings zeigen sich weitverbreitete Unsicherheiten, wann diese Tests anzuwenden sind und welche konkreten Aussagen aus den Testergebnissen abgeleitet werden können. Es mag aus dieser Unsicherheit resultieren, dass Ärzte dazu neigen, zu viele diagnostische Massnahmen zu einem zu frühen Zeitpunkt anzuordnen respektive durchzuführen.

Viele Ärzte geben richtigerweise an, dass sie als Test einen «Interferon-Gamma Release Assay» (IGRA) beziehungsweise Tuberkulintest zur Erkennung einer Tuberkuloseinfektion durchführen würden. Bei der Anwendung der Tests ist jedoch bei immunkompetenten Personen eine Frist von acht Wochen zwischen vermuteter Infektion und Anwendung des Tests zu beach-

ten, da diese in etwa der medianen Latenzphase der spezifischen zellvermittelten Immunantwort entspricht. Bei immunsupprimierten Erwachsenen oder Kindern sollte der Test mindestens zweimal durchgeführt werden: unmittelbar nach vermuteter Infektion und dann nach 8 bis 12 Wochen. Das Ergebnis der Tests zeigt an, ob eine Immunantwort vorliegt, aber nicht, ob diese das Resultat einer Neuinfektion, einer früheren Infektion, einer früheren Erkrankung oder einer derzeit vorliegenden Tuberkuloseerkrankung ist. Der IGRA-Test oder Tuberkulintest kann damit für die Diagnose einer Tuberkuloseinfektion genutzt werden, aber nicht für die Diagnose einer Tuberkuloseerkrankung. Wird der Test zu früh angewendet, kann dies zu falsch-negativen Diagnosen führen. Zu bedenken ist auch, dass bei Personen mit vorheriger Tuberkuloseerkrankung der IGRA- respektive Tuberkulintest in der Regel positiv ausfällt.

### Unsicherheit 3: Wertigkeit des Röntgenbildes

Die Anordnung von Röntgenaufnahmen ist zur Erkennung einer Tuberkuloseinfektion nicht indiziert, auch wenn 54% der Ärzte dies vermuten.

Grundsätzlich gibt das Röntgenbild aber Hinweise auf eine Tuberkuloseerkrankung und ist daher zur Abklärung einer Tuberkuloseerkrankung indiziert. Auch sollte es zur Differentialdiagnose hinzugezogen werden, wenn

**Tabelle 1:** Einschätzung der Hausärzte von potentiellen Risikofaktoren für eine Tuberkuloseerkrankung in Prozent (n = 110)<sup>1</sup>.

Frage	Hohes / mittleres Risiko (CI)	Geringes / kein Risiko (CI)	Weiss nicht (CI)	Keine Angaben (CI)
HIV-Infektion	97 (92–99)*	2 (0–7)	1 (0–6)	–
Mangelernährung	84 (75–90)*	15 (9–23)	1 (0–6)	1 (0–6)
Diabetes mellitus	27 (19–36)*	65 (54–72)	8 (4–15)	2 (0–7)
Malignom (Leukämie, Lymphom)	72 (63–80)*	25 (18–35)	3 (1–8)	–
Alkoholismus, Alkoholabusus	84 (75–90)*	16 (10–24)	–	–
Rauchen	22 (15–31)*	75 (66–83)	3 (1–8)	–
Drogenabhängigkeit	79 (70–86)*	18 (12–27)	–	3 (1–8)
Adipositas	–	86 (78–92)*	12 (7–19)	2 (0–7)
Obdachlosigkeit	85 (77–91)*	11 (6–18)	2 (0–7)	2 (0–7)
Migranten aus Ländern mit hoher TB-Prävalenz	100 (–)*	–	–	–
Behandlung mit immunsuppressiven Medikamenten (z.B. bei rheumatoider Arthritis, Organtransplantation)	88 (81–93)*	10 (5–17)	1 (0–6)	1 (0–6)
Frühere Tuberkuloseerkrankung	77 (68–84)*	19 (13–28)	1 (0–6)	3 (1–8)
Arterielle Hypertonie	–	90 (83–94)*	9 (5–16)	1 (0–6)
Kontaktpersonen von an infektiöser Tuberkulose Erkrankten	81 (72–87)*	17 (11–26)	1 (0–6)	1 (0–6)
Myokardinfarkt	–	89 (82–94)*	10 (5–17)	1 (0–6)

\* Richtige Antwort; CI: 95% Konfidenzintervall; TB: Tuberkulose.

<sup>1</sup> Grundlage für die Risikobewertung waren das «Handbuch Tuberkulose» (2012) und «Risikofaktoren für Tuberkulose» (2012) des Lungeninformationsdienstes Deutschland. Risikofaktoren mit einer Odds Ratio grösser als 2 wurden in dieser Studie als «hohes/mittleres Risiko» klassifiziert.

alternative Lungenerkrankungen in Betracht gezogen werden. Das Röntgenbild eignet sich jedoch weder als alleiniges Diagnosemittel einer Tuberkuloseerkrankung, noch kann auf dessen Grundlage eine Tuberkulosetherapie eingeleitet werden. Das Röntgenbild ist hierfür zu unspezifisch, da es nicht mit Sicherheit die Unterscheidung zwischen bakterieller und tuberkulöser Pneumonie oder neuen und alten Erkrankungen erlaubt.

#### **Unsicherheit 4: Mikroskopie und Molekulardiagnostik**

Für die Diagnose einer Tuberkuloseerkrankung ist die Analyse des Sputums mittels Mikroskopie sowie eines Nukleinsäuren-Amplifikationsassays (Amplifikation mittels PCR) notwendig. Die Durchführung beider Tests minimiert das Risiko falsch-negativer oder falsch-positiver Diagnosen, vor allem dank der höheren Sensitivität und Spezifität der Amplifikation gegenüber der Mikroskopie. Zudem ermöglichen einige Amplifikationstests (z.B. Xpert® MTB/Rif, HAIN-Test) eine Resistenzprüfung. Darüber hinaus liegen Resultate der Amplifikation, wie auch die der Mikroskopie, innert kürzester Zeit vor (in der Regel 24–48 Stunden). Positive Resultate in der Mikroskopie und in Amplifikationstests müssen immer mittels Kultur und darauf basierender phänotypischer Resistenztests überprüft werden.

Der Beginn einer Tuberkulosestandardbehandlung mit vier Wirkstoffen setzt einen Befund von «Mikroskopie positiv, Amplifikation positiv, keine Rifampicinresistenz» voraus. Hierfür entschieden sich 36% der befragten Hausärzte. Weitere 23% berücksichtigten neben den Resultaten der Mikroskopie und Amplifikation noch den Befund des Thoraxröntgenbilds («Mikroskopie positiv, Amplifikation positiv, keine Rifampicinresistenz» und «auffälliges Thoraxröntgenbild»).

#### **Unsicherheit 5: Therapieindikation**

Liegen die Resultate einer Resistenzprüfung mittels Amplifikation vor (z.B. Xpert® MTB/Rif), kann über eine geeignete Therapiekombination und Medikamentengabe entschieden werden.

Grundsätzlich gilt: Bei positivem Erregernachweis, und wenn keine Rifampicinresistenz vorliegt, sollte die Standardkombinationsbehandlung (4 Wirkstoffe) umgehend initiiert werden. Ergibt die Resistenzprüfung mittels Amplifikation eine Rifampicinresistenz oder ist der diagnostische Befund nicht eindeutig, so ist ein Spezialist beizuziehen, der eine geeignete Medikamentenkombination vorschlägt.

Die Befragung zeigte, dass viele Hausärzte, insbesondere bei Rifampicinresistenz, die Kulturergebnisse abwarten würden. Das Abwarten sollte jedoch in der Regel vermieden werden und, wenn überhaupt, nur in enger Absprache mit einem Facharzt erfolgen. Gründe sind die relativ lange Zeitdauer, bis das Resultat der Kulturergebnisse vorliegt, die Ansteckungsrisiken für andere und das Risiko, dass sich der Gesundheitszustand der Patientin / des Patienten zunehmend verschlechtert.

#### **Unsicherheit 6: Durchführung der Umgebungsuntersuchung und Orientierung von Kontaktpersonen**

Die Hausärzte sind über ihre Meldepflicht an den Kantonsarzt gut informiert (93%). Es bestehen jedoch Unsicherheiten in der Informationspflicht gegenüber dem Arbeitgeber. Diesbezüglich gilt: Nach erfolgter Meldung ist der Kantonsarzt für die Durchführung der Umgebungsuntersuchung sowie das Informieren allfälliger Kontaktpersonen verantwortlich. Der Kantonsarzt kann diese Aufgaben an andere Stellen delegieren. Die Umgebungsuntersuchung setzt jedoch nicht nur sehr gute Kenntnisse der Tuberkulosesymptomatik und -behandlung voraus, sondern auch Kenntnisse der gesetzlichen und anderen Bestimmungen und Abläufe. Deshalb sollten nur speziell ausgebildete Fachpersonen damit beauftragt werden. Der Hausarzt trägt in der Regel *nicht* die Verantwortung für die Umgebungsuntersuchung und darf deshalb aus Datenschutzgründen den Arbeitgeber oder das Umfeld der Patientin / des Patienten nur mit dessen Einwilligung orientieren.

#### **Schlussfolgerungen und Ausblick**

Hausärzte spielen bei der Erkennung, Diagnose und Behandlung von Tuberkuloseerkrankungen in der Schweiz eine zentrale Rolle. Neben dem häufigen Verdacht auf Tuberkulose sind Patientinnen und Patienten mit tatsächlicher Tuberkuloseerkrankung im Praxisalltag jedoch sehr selten. Deshalb ist es für Ärzte eine Herausforderung, sich über aktuelle Empfehlungen und Entwicklungen auf dem Laufenden und ihr Wissen, wie und wann die diagnostischen Instrumente anzuwenden sind, à jour zu halten. Die Befragung zeigte, dass tendenziell mehr diagnostische Massnahmen ergriffen werden, als für die Erkennung und Diagnose tatsächlich notwendig und hilfreich sind. Dies ist auf verschiedene Unsicherheiten zurückzuführen.

Unter den teilnehmenden Hausärzten befanden sich viele, die in den letzten Jahren Tuberkuloseverdachtsfälle oder Tuberkuloseerkrankungen diagnostiziert hatten. Darüber hinaus war die Rücklaufquote der Stu-

Korrespondenz:  
Sabine Kiefer  
Schweizerisches Tropen-  
und Public Health-Institut  
Socinstrasse 57  
P.O. Box  
CH-4002 Basel  
sabin.kiefer[at]unibas.ch  
www.swisstph.ch

die mit 13% sehr gering. Wir gehen deshalb davon aus, dass sich insbesondere Ärzte, die ein Interesse an Tuberkulose haben, an der Studie beteiligt haben. Der Wissensstand unter den Hausärzten in der Schweiz dürfte deshalb in dieser Befragung überschätzt werden.

## Zusammenfassung

- Das «Handbuch Tuberkulose» ist die massgebliche Richtlinie zum richtigen Vorgehen zur Erkennung, Diagnose und Behandlung von Tuberkulose in der Schweiz.
- «THINKTB!» – bei bestehenden Risikofaktoren und einer breiten Symptomatik sollten Ärzte immer auch eine Tuberkuloseerkrankung erwägen.
- Der IGRA- oder Tuberkulintest zeigt, ob eine Immunantwort vorliegt, nicht aber, ob es sich dabei um eine Neuinfektion oder Erkrankung handelt.
- Röntgenaufnahmen können den Verdacht auf eine Tuberkuloseerkrankung erhärten, aber sie eignen sich weder als alleiniges Diagnosemittel noch als Grundlage zur Einleitung einer Tuberkulose-therapie.
- Der detaillierte Abschlussbericht ist auf der Website des Schweizerischen Tropen- und Public Health-Instituts (<http://www.swisstph.ch/publications.html>) abrufbar.

Die Bereitstellung geeigneter Informationsmaterialien für den Praxisalltag in der Schweiz und Broschüren, die das Vorgehen bei Tuberkuloseverdacht für Hausärzte in einfacher Form erläutern, wären daher wünschenswert.

Tuberkulose bleibt weiterhin eine relevante Krankheit in der Schweiz, mit der Hausärzte auch künftig konfrontiert sein werden. Im Hinblick auf Migrationsbewegungen und eine globalisierte Welt wird es auch in Zukunft von grosser Bedeutung sein, dass Hausärzte einen guten Wissensstand haben und Tuberkuloseerkrankungen rechtzeitig erkennen [2–4]. Hier gilt es, den derzeit heterogenen Wissensstand der Hausärzte in der Schweiz zu verbessern.

### Verdankungen

Wir danken allen teilnehmenden Ärztinnen und Ärzten.

### Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert. Das Schweizerische Tropen- und Public Health-Institut ist Vertragsnehmer des BAG.

### Literatur

- 1 Bundesamt für Gesundheit, Lungenliga Schweiz. Handbuch Tuberkulose. 2012, Bern: Lungenliga Schweiz, Bundesamt für Gesundheit.
- 2 Altpeter E, Schoch O, Helbling P. Tuberkulose in der Schweiz: selten, und manchmal kompliziert. Swiss Medical Forum. 2015;15(41):925–30.
- 3 Schmiedel Y, Zimmerli S. Tuberkulose: Prävention, Latenz und Multiresistenz. Swiss Medical Forum. 2015;15(41):918–24.
- 4 Zellweger J-P. Tuberkulose in der Schweiz: Wo liegt das Problem? Swiss Medical Forum. 2015;15(41):915–6.



## Literatur

1. Dick GW, Kitchen SF, and Haddock AJ. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1952; 46(5):509–20.
2. Dick GW. Zika virus. II. Pathogenicity and physical properties. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1952; 46(5): 521–34.
3. [ecdc.europa.eu](http://ecdc.europa.eu) [homepage on the Internet]. Stockholm: ECDC. European Centre for Disease Prevention and Control; [updated 2016 March 8; cited 2016 March 17]. Available from: [ecdc.europa.eu](http://ecdc.europa.eu).
4. Reye B and Meisterhans K, Schwieriger Nachweis für Zika-Viren, in *Tages-Anzeiger*. 2016; *Tages-Anzeiger* 11.02.2016. p. 40.
5. Cao-Lormeau VM, Blake A, Mons S, Laster S, Roche C, Vanhomwegen J, et al. Guillain-Barre Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *Lancet.* 2016;387(10027):1531–9
6. <http://www.who.int> [homepage on the Internet]. WHO. World Health Organization; [updated 2016 March 18; cited 2016 March 26]. Available from: <http://www.who.int>.
7. <http://www.who.int> [homepage on the Internet]. WHO. World Health Organization; [updated 2016 March 31; cited 2016 March 31]. Available from: <http://www.who.int>.
8. <http://www.who.int> [homepage on the Internet]. WHO. World Health Organization; [updated 2016 February 1; cited 2016 February 2]. Available from: <http://www.who.int>.
9. [ecdc.europa.eu](http://ecdc.europa.eu) [homepage on the Internet]. Stockholm: ECDC. European Centre for Disease Prevention and Control; [updated 2016 April 5; cited 2016 April 5]. Available from: [ecdc.europa.eu](http://ecdc.europa.eu).
10. Faria NR, Azevedo RD, Kraemer MU, Souza R, Cunha MS, Hill SC, et al. Zika virus in the Americas: Early epidemiological and genetic findings. *Science.* 2016;352(6283):345–9.
11. Straumann F, Ist ein Fussballturnier schuld an der Epidemie?, in *Tages-Anzeiger – Dienstag, 29. März 2016*. 2016; *Tages-Anzeiger – Dienstag, 29. März 2016*.
12. Heinz FX and Stiasny K. Flaviviruses and flavivirus vaccines. *Vaccine.* 2012; 30(29): 4301–6.
13. Kraemer MU, Sinka ME, Duda KA, Mylne A, Shearer FM, Brady OJ, et al. The global compendium of *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus* occurrence. *Sci Data.* 2015; 2: 150035.
14. Hayes EB. Zika virus outside Africa. *Emerg Infect Dis.* 2009; 15(9):1347–50.
15. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid Risk Assessment. Zika virus disease epidemic: potential association with microcephaly and Guillain-Barré syndrome. Second update, 8 February 2016. Stockholm: ECDC; 2016
16. Fleming-Dutra KE, Nelson JM, Fischer M, Staples JE, Karwowski MP, Mead P, et al. Update: Interim Guidelines for Health Care Providers Caring for Infants and Children with Possible Zika Virus Infection - United States, February 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016; 65(7):182–7.
17. Schmidt-Chanait J, Zika virus infection || Oral Presentation #S399, in *ECCMID 2016*. 2016: Amsterdam, Netherlands.
18. Foy BD, Kobylinski KC, Chilson Foy JL, Blitvich BJ, Travassos da Rosa A, Haddock AD, et al. Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. *Emerg Infect Dis.* 2011; 17(5):880–2.
19. Musso D, Roche C, Robin E, Nhan T, Teissier A, and Cao-Lormeau VM. Potential sexual transmission of Zika virus. *Emerg Infect Dis.* 2015; 21(2):359–61.
20. Aubry M, Finke J, Teissier A, Roche C, Broult J, Paulous S, et al. Seroprevalence of arboviruses among blood donors in French Polynesia, 2011–2013. *Int J Infect Dis.* 2015; 41:11–2.
21. Mlakar J, Korva M, Tul N, Popovic M, Poljsak-Prijatelj M, Mraz J, et al. Zika Virus Associated with Microcephaly. *N Engl J Med.* 2016; 374(10):951–8.
22. Barry Atkinson PH, Babak Afrough, Sarah Lumley, Daniel Carter, Emma J. Aarons, Andrew J. Simpson, Timothy J. Brooks, and Roger Hewson. Detection of Zika virus in semen [letter]. *Emerg Infect Dis.* 2016; 22(5).
23. Petersen EE, Staples JE, Meaney-Delman D, Fischer M, Ellington SR, Callaghan WM, et al. Interim Guidelines for Pregnant Women During a Zika Virus Outbreak - United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016; 65(2):30–3.
24. <http://www.bag.admin.ch> [homepage on the Internet]. Bern: Bundesamt für Gesundheit; [updated 2016 March 15; cited 2016 March 30]. Available from: <http://www.bag.admin.ch>.
25. Brasil P, Pereira JP, Jr., Raja Gabaglia C, Damasceno L, Wakimoto M, Ribeiro Nogueira RM, et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro - Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2016 Mar 4. [Epub ahead of print].
26. Ios S, Mallet HP, Leparac Goffart I, Gauthier V, Cardoso T, and Herida M. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. *Med Mal Infect.* 2014; 44(7):302–7.
27. Ventura CV, Maia M, Bravo-Filho V, Gois AL, and Belfort R, Jr. Zika virus in Brazil and macular atrophy in a child with microcephaly. *Lancet.* 2016; 387(10015):228.
28. 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(3):59–62.
29. Tang H, Hammack C, Ogden SC, Wen Z, Qian X, Li Y, et al. Zika Virus Infects Human Cortical Neural Progenitors and Attenuates Their Growth. *Cell Stem Cell.* 2016 May 5;18(5):587–90.
30. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, and Petersen LR. Zika Virus and Birth Defects - Reviewing the Evidence for Causality. *N Engl J Med.* 2016;374(20):1981–7.
31. Carreaux G, Maquart M, Bedet A, Contou D, Brugieres P, Fourati S, et al. Zika Virus Associated with Meningoencephalitis. *N Engl J Med.* 2016;374(16):1595–6.
32. <http://www.cdc.gov> [homepage on the Internet]. CDC. Centers for Disease Control and Prevention; [updated 2016 February 7; cited 2016 February 16]. Available from: <http://www.cdc.gov>.
33. Gourinat AC, O'Connor O, Calvez E, Goarant C, and Dupont-Rouzeyrol M. Detection of Zika virus in urine. *Emerg Infect Dis.* 2015; 21(1):84–6.
34. <http://www.swisstph.ch> [homepage on the Internet]. Basel: Schweizerisches Tropen- und Public Health-Institut; [updated 2016 March 22; cited 2016 March 30]. Available from: <http://www.swisstph.ch>.
35. Oster AM, Brooks JT, Stryker JE, Kachur RE, Mead P, Pesik NT, et al. Interim Guidelines for Prevention of Sexual Transmission of Zika Virus - United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016; 65(5):120–1.
36. <http://www.who.int> [homepage on the Internet]. WHO. World Health Organization; [updated 2015 June 29; cited 2016 February 14]. Available from: <http://www.who.int>.
37. Campbell KM, Lin CD, Iamsrithaworn S, and Scott TW. The complex relationship between weather and dengue virus transmission in Thailand. *Am J Trop Med Hyg.* 2013; 89(6):1066–80.
38. <http://www.bag.admin.ch> [homepage on the Internet]. Bern: Bundesamt für Gesundheit; [updated 2016 March 21; cited 2016 March 30]. Available from: <http://www.bag.admin.ch>.
39. <http://www.who.int> [homepage on the Internet]. WHO. World Health Organization; [updated 2016 February 8; cited 2016 February 16]. Available from: <http://www.who.int>.