

# Zika – ein teratogenes, sexuell übertragbares Virus in Pandemie

Prof. Dr. med. Daniel Surbek

Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Inselspital, Bern

Das Zika-Virus gehört zu den Flavi-Viren, einer Gruppe von Viren, von denen auch das Dengue-Fieber, Gelbfieber oder die Früh-Sommer-Meningoenzephalitis ausgelöst werden.

## Das Virus

Obschon das Zika-Virus (ZIKV) bereits im Jahre 1947 bei einem Affen in den Zikawäldern in Uganda entdeckt und beschrieben wurde, galt es über Jahrzehnte nicht mehr als eine wissenschaftliche Kuriosität [1]. Nachdem in einer südpazifischen Inselgruppe (französisch Polynesien) im Jahre 2007 eine kleinere Epidemie mit dem Zika-Virus ausgebrochen ist, ausgelöst durch Übertragung durch die *Aedes*-Mücken (*Aedes aegypti* [ägyptische Tigermücke] und *Aedes albopictus* [asiatische Tigermücke]), schwappte eine Epidemie im späten 2014 auf tropische und subtropische Regionen von Amerika (Mittel- und Südamerika, Karibik) über. Von dort aus kam es zu einer raschen Ausbreitung, zur Pandemie. Die ZIKV-Infektion erlangte von da an grosses Interesse, was sich in der explosionsartig steigenden Zahl wissenschaftlicher Publikationen äussert (rund 1400 Publikationen seit Mitte 2015). Bereits bei den ZIKV-Fällen in Polynesien wurde der Zusammenhang mit dem Guillain-Barré-Syndrom beschrieben. Im Jahre 2015 häuften sich alarmierende Meldungen über eine mögliche kausale Assoziation einer Häufung von ZIKV-Infektionen in Brasilien und einer Häufung kongenitaler Mikrozephalie von Neugeborenen. Im Verlauf erhärtete sich in der wissenschaftlichen Gemeinschaft der Verdacht dieses Zusammenhanges, und in experimentellen Modellen konnte der Zusammenhang nachvollzogen werden und gilt als gesichert [2].

## Pandemie und Folgen

Alarmiert durch das Ausmass und die Verbreitungsgeschwindigkeit der ZIKV-Pandemie und deren möglichen Folgen (Teratogenität) hat die Weltgesundheitsorganisation WHO am 1. Februar 2016 die ZIKV-Pandemie zu einer «Gesundheitlichen Notlage von internationaler

Tragweite» («public health emergency of international concern [PHEIC]») erklärt, ähnlich wie im Jahre 2014 die Ebola-Epidemie [3]. In der Folge wurden dank intensivierte Forschungsanstrengungen rasch Fortschritte gemacht im Verständnis der Übertragungswege (inkl. sexuelle Übertragung durch Sperma), der Pathophysiologie der vertikalen Transmission und deren Folgen (Mikrozephalie, weitere ZNS-Anomalien und Organfehlbildungen, intrauterine Wachstumsretardierung) sowie der Immunität. Aktuell sind bereits über 40 potentielle ZIKV-Impfungen in Entwicklung, wobei einzelne bereits in klinischen Phase-1-Studien getestet werden. Es kann damit gerechnet werden, dass in 2–3 Jahren eine wirksame Impfung (zumindest für Nicht-Schwangere) zur Verfügung steht. Welchen Verlauf die Pandemie allerdings in den nächsten Jahren nehmen wird, ist völlig offen [4].

Nichtsdestotrotz sind viele zentrale Fragen der Pathophysiologie der ZIKV-Infektion in der Schwangerschaft völlig offen, insbesondere bezüglich Häufigkeit der vertikalen Übertragung, Schweregrad und Spektrum der klinischen Folgen der ZIKV-Infektion des Fötus, langfristige Folgen u.a.

## Vorkommen

ZIKV-Infektionen sind derzeit in über 60 Ländern nachgewiesen. In etwa der Hälfte dieser Länder sind Fälle mit kongenitaler Mikrozephalie und/oder Guillain-Barré-Syndrom im Zusammenhang mit dem ZIKV beschrieben worden. Eine aktive Übertragung lässt sich in Mittel- und Südamerika, Karibik, Kap Verde, Neu-Kaledonien, Fidschi, Papua-Neuguinea und anderen nachweisen. Die Ausbreitung ändert sich aber zur Zeit rasch. Parallel zur Epidemie in Mittel- und Südamerika gibt es auch einzelne ZIKV-Infektionen in Südostasien (Vietnam, Thailand, Indonesien und andere).



Daniel Surbek

## Übertragungsweg

Mückenstiche durch die Aedes-Mückenfamilie stellen den Hauptübertragungsweg des ZIKV dar. Einen wichtigen Übertragungsweg stellt auch die vertikale materno-fetale Übertragung in der Schwangerschaft dar. Darüber hinaus gibt es gut dokumentierte Fälle durch sexuelle Übertragung, hauptsächlich von Mann zu Frau, aber auch umgekehrt. Das Virus kann im Sperma über Monate nach einer Infektion mittels PCR nachgewiesen werden. Eine Übertragung mittels Bluttransfusion ist ebenfalls möglich. Auch eine Übertragung durch Affenbisse scheint möglich.

Aufgrund dieser potentiellen Übertragungswege lassen sich verschiedene ZIKV-Expositionen definieren:

- Aufenthalt in einem Gebiet mit aktiver ZIKV-Übertragung;
- sexueller Kontakt mit einem Mann mit nachgewiesener ZIKV-Infektion;
- sexueller Kontakt mit einem Mann, der sich in den letzten 6 Monaten in einem Gebieten mit aktiver ZIKV-Übertragung aufgehalten hat.

## Inkubationszeit, Krankheitsverlauf

Die Inkubationszeit ist noch nicht genau bekannt, aber liegt zwischen 3 und 11 Tagen. In den meisten Fällen (bei ca. 80%) verläuft die Infektion mit dem ZIKV asymptomatisch. In der Minderzahl der Fälle kommt es zu unspezifischen, milden Krankheitssymptomen von einer bis maximal zwei Wochen Dauer. Zu diesen gehören Fieber, makulopapulöses Exanthem, Konjunktivitis, Muskel- und Gelenksbeschwerden. Selten kommt es zum Guillain-Barré-Syndrom, welches passagere Paresen beinhaltet.

Bei schwangeren Frauen kann es durch eine ZIKV-Infektion mit vertikaler Transmission zum Frühabort, zur Frühgeburt, intrauterinen Wachstumsretardierung und typischerweise ausgeprägten fetalen Mikrozephalie kommen. Weitere fetale Fehlbildungen und Anomalien des Gehirns (Ventrikulomegalie, Verkalkungen) und anderer Organe sind ebenfalls beschrieben.

Es ist bis heute noch unklar, wie oft es nach ZIKV-Infektion einer schwangeren Frauen zur vertikalen Transmission kommt, und in wie vielen Prozenten der intrauterinen Infektion es zu einer klinisch relevanten Schädigung des Fötus mit Langzeitfolgen kommt. Bei einer symptomatischen Infektion der Schwangeren scheint das Risiko einer vertikalen Transmission um 30% zu liegen. Von den betroffenen Föten zeigen rund 25% eine Mikrozephalie. Im Falle einer asymptomatischen Infektion dürfte das Risiko der vertikalen Transmission deutlich kleiner sein, ist aber noch völlig unbekannt.

## Diagnostik

Der direkte Virusnachweis kann mittels RT-PCR im Blut oder Urin durchgeführt werden. Eine Serologie mittels IgM- und IgG-Bestimmung ist ebenfalls möglich; IgM werden rund eine Woche nach Symptombeginn positiv. Hier sind allerdings Kreuzreaktionen mit anderen Flavi-Viren (Dengue und Gelbfieber) möglich. Die Sensitivität und Spezifität der ZIKV-Diagnostik ist bisher allerdings unklar. Ein negatives Testergebnis (Serologie und/oder RT/PCR) schliesst somit eine ZIKV-Infektion nicht mit Sicherheit aus und sollte u.U. im Verlauf (nach 4 Wochen) wiederholt werden.

## Empfehlungen (nach [5])

Allen schwangeren Frauen und Frauen, die eine Schwangerschaft planen, soll von einer Reise in Zika-Virus-Endemiegebiete mit aktiver Übertragung abgeraten werden. Ist eine Reise notwendig, ist vorgängig eine ausführliche Reiseberatung wichtig. Neben der Besprechung des Risikos sollte insbesondere der optimale Schutz vor Mückenstichen besprochen werden. Empfohlen werden lange helle Shirts und Hosen, welche imprägniert sind, Moskitonetze und optimale Repellentien.

Im Hinblick auf das Risiko für den Fötus empfiehlt sich bei ZIKV-Exposition in der Schwangerschaft eine Betreuung der Schwangeren an einem spezialisierten pränatalmedizinischen Zentrum.

In nachfolgenden Szenarien in Bezug auf Kinderwunsch oder Schwangerschaft wird folgendes Vorgehen vorgeschlagen:

- Das Paar möchte schwanger werden, und die Frau hat sich in einem ZIKV-Endemiegebiet aufgehalten: Mit dem Versuch, schwanger zu werden, sollte mindestens 3 Menstruationszyklen (3 Monate) abgewartet werden. Bei symptomatischer Erkrankung an ZIKA-Virus oder bei Aufenthalt des männlichen Partners in einem ZIKV-Endemiegebiet werden bis zu 6 Monate empfohlen.
- 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 (RT-PCR in Serum und Urin, Serologie IgM/IgG. Wenn die IgM/IgG-Serologie und PCR innerhalb von 4 Wochen nach Rückkehr negativ waren: Wiederholung der Serologie und PCR im Serum/Plasma und im Urin nach 4 Wochen.

Ultraschalluntersuchungen: Ab 16.–18. Schwangerschaftswoche alle 4 Wochen detaillierte US-Untersuchung (fetales Wachstum inkl. Kopfwachstum,

Dopplersonographie, Fruchtwassermenge, fötale Infektionszeichen wie Verkalkungen, Hydropszeichen, zerebrale Veränderungen.

- Die Frau ist schwanger und ist an einer ZIKV-Infektion erkrankt: Ultraschalluntersuchungen alle 2–3 Wochen, eine Amniozentese mit RT-PCR-Bestimmung vom ZIKV im Fruchtwasser sollte je nach Befund und nach individueller Beratung angeboten werden.
- Die Frau ist schwanger, ihr Partner hat sich im Endemiegebiet aufgehalten. Grundsätzlich sollte bis zu Ende der Schwangerschaft bei sexuellen Kontakten ein Kondom verwendet werden.

### Schlussfolgerungen

Die ZIKV-Pandemie hat sich innerhalb weniger Monate entwickelt und wurde von der WHO als gesundheitliche Notlage von internationaler Tragweite eingestuft. Das ZIKV gehört zur Gattung der Flavi-Viren und die Übertragung erfolgt durch Aedes-Mücken oder durch sexuelle Übertragung. Es besteht ein erwiesener Zusammenhang zwischen einer ZIKV-Infektion während der Schwangerschaft und dem Auftreten einer Mikrozephalie und weiteren Anomalien beim Fötus und beim Neugeborenen. Des Weiteren sind bei erwachsenen Infizierten neurologische Komplikationen im Sinne des Guillain-Barré-Syndroms beschrieben. Viele Infek-

tionen allerdings verlaufen asymptomatisch oder mit nur milden passageren Symptomen eines grippalen Infektes. Das bisherige Wissen über die Pathophysiologie und den klinischen Verlauf der ZIKV-Infektion ist begrenzt. 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. Insbesondere sind wiederholte, spezialisierte Ultraschalluntersuchungen 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.

#### Disclosure statement

Der Autor hat keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

#### Literatur

- 1 Editorial. The next steps on Zika. *Nature*. 2016;530:5.
- 2 Rasmussen SA, et al. Zika virus and birth defects — reviewing the evidence for Causality. *N Engl J Med*. 2016;374:1981–7.
- 3 Lessler J, et al. Assessing the global threat from Zika virus. *Science*. 2016;353:663.
- 4 Maurice J. The Zika virus public health emergency: 6 months on. *Lancet*. 2016;388:449–50.
- 5 Aebi-Popp, et al. Zikavirus und Schwangerschaft. Expertenbrief SGGG, Juni 2016, online auf [www.sggg.ch](http://www.sggg.ch)

Korrespondenz:  
 Prof. Dr. med. Daniel Surbek  
 Universitätsklinik für  
 Frauenheilkunde  
 Inselspital  
 Effingerstrasse 102  
 CH-3010 Bern  
[daniel.surbek\[at\]insel.ch](mailto:daniel.surbek[at]insel.ch)