



DGGG e.V. • Hausvogteiplatz 12 • 10117 Berlin

Präsidentin

Prof. Dr. med. Birgit Seelbach-Göbel

Direktorin
Geburtshilfe
Klinik für Frauenheilkunde und
Geburtshilfe
Universität Regensburg – St. Hedwig

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

17.04.2018

241. 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

Epidemiologie

Das Zika-Virus gehört wie das Dengue-, Gelbfieber- und FSME-Virus zum Genus Flavivirus. Das Virus wurde erstmalig in Uganda 1947 isoliert. Über einen Zeitraum von ca. 60 Jahren wurde nur sporadisch über Zika-Virus bedingte Erkrankungen berichtet. Ausbrüche traten erst 2007 in Süd-Ost-Asien und ab April 2015 in Brasilien auf. Das Virus breitete sich anschließend epidemisch in fast allen Ländern Mittel- und Südamerikas aus. Mittlerweile sind die Fallzahlen stark rückläufig. In manchen Gebieten (z.B. Samoa, Französisch-Polynesien, Mikronesien, Guadeloupe, Martinique) ist die Virusübertragung unterbrochen. (1, 2). In den USA traten autochthone Zika-Virus Infektionen in Florida und Texas auf. Im Jahr 2016 wurden in Florida 218, in Texas 6 Fälle, im Jahr 2017 (Stand November) nur noch jeweils ein Fall gemeldet (3). In Europa traten bisher keine autochthonen Infektionen auf. In Deutschland wurden Ende 2015 die ersten Zika-Virus Infektionen bei Reiserückkehrern bekannt. Im Jahr 2016 wurden 222 Infektionen, 2017 nur 44 Fälle an das RKI gemeldet (4, 5). Seit dem 1. Mai 2016 besteht nach dem IfSG Meldepflicht (6).

Übertragung

Das Virus wird hauptsächlich durch den Stich von infizierten Moskitos (in erster Linie von *Aedes aegypti*) übertragen. Weitere mögliche Übertragungswege sind sexuell, intrauterin, perinatal, durch Speichel und Bluttransfusion (evtl. auch durch Organtransplantation).



Eine sexuelle Übertragung wurde sowohl durch symptomatische als auch asymptomatische Indexpatienten beschrieben. Virale RNA ist im Sperma frühestens nach 5 Tagen und bis zu 6 Monaten, im Vaginalsekret bis zu 14 Tage nach Symptombeginn nachweisbar. In Verlaufsuntersuchungen war Zika-Virus RNA nach 34 Tagen noch bei 50% der Patienten und nach 81 Tagen noch bei 5% der Patienten im Sperma nachweisbar. Ein positiver PCR-Befund erlaubt jedoch keine Aussage über die Infektiosität der Patienten, da nicht zwischen vermehrungsfähigem Virus und RNA-Fragmenten unterschieden werden kann. Die längste Zeitspanne für den Nachweis von infektiösem Virus im Sperma betrug 69 Tage. Die längste dokumentierte Zeitspanne zwischen dem Auftreten von Symptomen beim Patienten und der sexuellen Übertragung lag bei 44 Tagen (7–18).

Eine Übertragung durch Muttermilch konnte trotz positiver PCR- und Zellkultur-Befunde aus der Muttermilch nicht zweifelsfrei nachgewiesen werden (19–21).

Symptome

Die Inkubationszeit beträgt 3 bis 12 Tage. Es können u.a. ein makulopapulöses Exanthem, Arthralgien, nicht-eitrige Konjunktivitis und Fieber auftreten. Als neurologische Komplikationen wurden das Guillain-Barré-Syndrom, Meningoenzephalitis, Myelitis und Enzephalopathie beschrieben (22). Ein Großteil (ca.60–80%) der Infektionen verläuft allerdings asymptomatisch. Eine bereits durchgemachte Zika-Virus Infektion schützt wahrscheinlich vor einer Reinfektion (23, 24).

Zika-Virus Infektion in Schwangerschaft

Es gibt keine Hinweise, dass Schwangere empfänglicher für Zika-Virus-Infektionen sind als Nicht-Schwangere oder dass vermehrt Komplikationen auftreten. Fälle von intrauterinem Fruchttod sowie Fehlgeburten bei nachgewiesener mütterlicher Zika-Virus Infektion wurden vereinzelt beschrieben (25, 26)

Das Zika-Virus kann während der Schwangerschaft auf den Feten übertragen werden und Ursache des kongenitalen Zika-Virus Syndroms sein (27). Dieses umfasst hauptsächlich (28):

- Schwere Mikrozephalie (<3 SD unter dem Normalwert)
- Hirnanomalien wie zum Beispiel intrakranielle Kalzifikationen, Ventrikulomegalie, Corpus callosum-Anomalien, Vermis cerebelli-Hypoplasie, Kleinhirnhypoplasie
- Auffälligkeiten am Auge wie Mikrophthalmie, Katarakt, chorioretinale Atrophie, Hypoplasie/Atrophie des Sehnervs
- Hörschäden
- Arthrogryposis multiplex congenita

Untersuchungen zu Langzeitfolgen bis 2 Jahre liegen bisher nur für 19 Kinder mit Mikrozephalie (Kopfumfang <3SD in Abhängigkeit von Gestationsalter und Geschlecht) bei Geburt und labordiagnostischem Hinweis auf pränatale Zika-Virus-Infektion (spezifische IgM-Antikörper und/oder neutralisierende Antikörper) vor. Bei diesen Kindern wurde im Alter von 19-24 Monaten mindestens eine klinische Auffälligkeit diagnostiziert (z. B. schwere motorische Beeinträchtigungen, Seh- und Hördefekte) (29). Studien über Langzeitfolgen bei asymptomatischen Kindern nach intrauteriner Zika-Virus Infektion liegen nicht vor.

Maternofetale Transmission

Eine maternofetale Transmission von Zika-Virus wurde für alle Schwangerschaftstrimester beobachtet. Die Transmissionsrate ist unbekannt.



Fetale Schädigungsrate

Für die Ermittlung der Schädigungsrate wurden initial Abschätzungen mittels epidemiologischer Modelle/Berechnungen herangezogen. Aufgrund dieser Ergebnisse ergab sich ein Risiko für Mikrozephalie nach Infektion im 1. Trimester von 1–47%, das Risiko bei einer Infektion im 2. und 3. Trimester schien deutlich geringer zu sein (30, 31, 32).

Wahrscheinlich verlässlichere Daten zur fetalen Schädigungsrate gehen aus den Erhebungen des U.S. Zika Pregnancy Registry (USZPR) und einer prospektiven Studie aus Französisch-Guyana hervor (25). Die Daten aus dem USZPR wurden in 2 Studien publiziert (33, 34). Die Studie von Reynolds et al. (33) umfasst 972 aus den US-Staaten gemeldete Fälle mit labordiagnostisch möglicher oder bewiesener Zika-Virus Infektion in der Schwangerschaft. Die Studie von Shapiro-Mendoza et al. (34) beinhaltet 2549 in den US-Territorien (z.B. Puerto Rico) aufgetretene, labordiagnostisch bestätigte Zika-Virus Infektionen in der Schwangerschaft. Unabhängig davon, ob die Infektion in der Schwangerschaft symptomatisch oder asymptomatisch verlief, traten Zika-Virus assoziierte Schädigungen bei Geburt („birth defects“) über den gesamten Schwangerschaftsverlauf in 5–10% der Fälle auf (33, 34). Der Anteil von Auffälligkeiten, die das Gehirn betrafen und/oder als Mikrozephalie vorlagen, betrug 75–89%.

Bezogen auf die einzelnen Trimester wurde folgende Verteilung ermittelt:

- Nach Infektion im 1. Trimester 15% (9/60), 95%CI: 8–26 (33) bzw. 8% (22/276), 95%CI: 5–12 (34)
- Nach Infektion im 2. Trimester in 5% (36/726), 95%CI: 5–12 (34)
- Nach Infektion im 3. Trimester in 4% (20/494), 95%CI: 3–6 (34).

Die Aussagekraft der Untersuchungen ist dadurch eingeschränkt, dass nicht in allen Fällen eine kindliche Infektion labordiagnostisch gesichert bzw. ausgeschlossen wurde.

Die Studie aus Französisch-Guyana (25) umfasst 301 Schwangere mit labordiagnostisch nachgewiesener Zika-Virus Infektion. Fetale ZNS-Auffälligkeiten einschließlich einer

Mikrozephalie wurden anhand von Ultraschallbefunden in folgender Häufigkeit nachgewiesen:

- nach Infektion im 1. Trimester in 13% (10/80),
- nach Infektion im 2. Trimester in 14% (13/96)
- nach Infektion im 3. Trimester in 3% (4/125)

Auch in dieser Studie war die intrauterine Zika-Virus Infektion nicht in allen Fällen labordiagnostisch bestätigt. Zudem war in vielen Fällen die Schwangerschaft noch nicht abgeschlossen.

Die Zeitspanne zwischen mütterlicher Infektion und dem Auftreten von fetalen Anomalien ist unklar. Bei Infektion im 1. Trimester wurden Ultraschallauffälligkeiten ab der 19. Schwangerschaftswoche beschrieben (25, 35, 36).



Das Fehlen einer Mikrozephalie bei Geburt schließt eine klinisch relevante, kongenitale Zika-Virus Infektion nicht aus. Van der Linden et al. (37) berichteten über 13 Kinder mit kongenitaler Infektion und normalem Kopfumfang bei Geburt. Bei allen Kindern lagen in bildgebenden Verfahren ZNS-Auffälligkeiten vor (z.B. vermindertes Gehirnvolumen, Ventrikulomegalie, subkortikale Kalzifikationen, kortikale Fehlbildungen). Im Alter von 5 Monaten wurde bei allen Kindern ein verlangsamtes Wachstum des Kopfes beobachtet, 11 Kinder waren mikrozephal. Das Risiko einer intrapartum Transmission ist unklar. Bisher sind nur 2 Fallberichte verfügbar. Nach mütterlicher Infektion um die Geburt wurde im Blut der Neugeborenen am ersten bzw. vierten Lebenstag Zika-Virus RNA nachgewiesen. Ein Kind war asymptomatisch, beim anderen trat ein diffuses Exanthem am 3. Lebenstag auf. Beide Kinder zeigten im Alter von 30 Monaten keine neurokognitiven Auffälligkeiten (38).

Diagnostik

Virale RNA kann mittels PCR im Serum ab ca. 2 Tage (bis 10 Wochen), im Urin ab ca. 2 Tage (bis 3 Monate) und im Sperma ab ca. 5 Tage (bis 6 Monate) nachgewiesen werden. Die Maximalzeiträume sind nur anhand von Einzelfallbeschreibungen belegt. Möglicherweise findet sich bei Schwangeren eine längere Persistenz der Virus-RNA im Blut als bei Nicht-Schwangeren (13, 35, 39, 40, 41, 42)

Für den Antikörpernachweis stehen indirekte Immunfluoreszenz (IIFT), Enzymimmunoassay (EIA) und Neutralisationstest (NT) zur Verfügung. In der IIFT wird Vollvirus als Antigen eingesetzt. Daher sind Kreuzreaktionen in der IIFT häufiger als im EIA, der auf einem rekombinanten Antigen basiert. Mögliche Kreuzreaktionen mit anderen Flaviviren (hauptsächlich nach Dengue-, Gelbfieberevirus-Infektion bzw. Impfung mit Gelbfieberevirus) können die Interpretation serologischer Befunde erschweren. Der Neutralisationstest gilt als Goldstandard für den Nachweis neutralisierender Antikörper. Die Titerhöhe im NT, die mit Schutz vor Infektion korreliert, ist unbekannt. Bei Flavivirus (i.e.L. Denguevirus)-naiven Patienten mit primärer Zika-Virus Infektion treten im NT in der Regel keine serologischen Kreuzreaktionen auf (43). Sie werden aber durchaus in der Akutphase (< 3 Monate) nach sekundärer Denguevirus Infektion beobachtet (44).

IgM-Antikörper sind in der 1. Woche nach Symptombeginn in <40–60%, 2–3 Wochen nach Symptombeginn in >95% nachweisbar. Die Dauer der IgM-Persistenz nach akuter Zika-Virus Infektion ist unklar. Beobachtungen in Einzelfällen zeigen, dass einerseits bei einem in der Frühschwangerschaft erhobenen positiven IgM-Befund die Infektion möglicherweise mehrere Wochen vor Konzeption abgelaufen ist, andererseits nach mütterlicher Infektion im ersten Trimester und Auftreten von Ultraschall-Auffälligkeiten in der Spätschwangerschaft IgM-Antikörper bereits wieder unter die Nachweisgrenze abgefallen sein können. Zika-Virus IgG-Antikörper sind in der 1. Woche nach Symptombeginn in <40%, nach 2 Wochen in >80%, nach 3–4 Wochen in >90% nachweisbar. Bei negativem Zika-Virus-Antikörperbefund ≥ 4 Wochen nach letzter möglicher Exposition ist eine akute/kürzliche Zika-Virus Infektion sehr unwahrscheinlich.

Empfehlungen zum Vorgehen bei Reiserückkehrern aus Gebieten mit aktiver Zika-Virus Transmission

Die betroffenen Gebiete sind aus den Informationen von CDC, WHO und ECDC zu entnehmen (45, 46, 47). Für Reiserückkehrer aus betroffenen Gebieten wird folgendes Vorgehen empfohlen (48, 49):



Reiserückkehrer mit Symptomen (akut oder im Reiseland aufgetreten)

Labordiagnostische Abklärung:

- Bis zum 7. Tag nach Symptombeginn: PCR aus Serum/EDTA-Blut und Urin (Sensitivität der PCR in den ersten 14 Tagen nach Symptombeginn: 40–90 %, daher ggf. kurzfristige Kontrolle durchführen)
- 8 bis 28 Tage nach Symptombeginn: IgG- und IgM-Antikörperbestimmung und PCR aus Serum/EDTA-Blut und Urin
- Mehr als 28 Tage nach Symptombeginn: IgG- und IgM-Antikörperbestimmung (ggf. angesichts der längeren Persistenz der RNAämie in der Schwangerschaft auch PCR aus Serum/EDTA-Blut).

Bei nachgewiesener Zika-Virus Infektion wird Kondomgebrauch oder Abstinenz sowie eine effektive Verhütung bei Männern für 6 Monate, bei Frauen für 8 Wochen nach Symptombeginn empfohlen (CDC, 48) oder einheitlich ein Zeitraum von 6 Monaten (WHO, 49). Sexualpartnern von Schwangeren wird zu Kondomgebrauch bzw. Abstinenz für die gesamte Schwangerschaft geraten (48, 49).

Asymptomatische Reiserückkehrern mit möglicher Exposition:

- Es besteht kein Kinderwunsch, es liegt keine Schwangerschaft vor: Kondomgebrauch oder Abstinenz sowie eine effektive Verhütung bei Männern für 6 Monate, bei Frauen für 8 Wochen nach letzter möglicher Exposition (CDC, 48) oder einheitlich ein Zeitraum von 6 Monaten (WHO, 49). Eine Testung auf Zika-Virus ist dann nicht notwendig.
- Bei Kinderwunsch: Kondomgebrauch oder Abstinenz (s.o.). In Abhängigkeit von den individuellen Umständen (Alter, Dringlichkeit des Kinderwunsches, Risikobereitschaft, Expositionsanamnese) kann nach labordiagnostischem Ausschluss einer kürzlichen Zika-Virus Infektion von den Präventionsmaßnahmen abgesehen werden. Die Häufigkeit falscher Testergebnisse ist aber letztendlich nicht gesichert.
- Schwangere mit möglicher Exposition (Aufenthalt in Risikogebiet/ Sexualpartner mit Zika-Virus Infektion): Da ca. 60–80% der akuten Zika-Virus Infektionen asymptomatisch verlaufen, sollte eine Labordiagnostik (IgG- und IgM-Antikörperbestimmung, ggf. PCR aus Serum/EDTA-Blut) vier Wochen nach letzter möglicher Exposition angeboten werden (50). Sexualpartnern von schwangeren Patientinnen wird nach Reise in Risikogebiete zur Abstinenz bzw. Kondomgebrauch für die gesamte Schwangerschaft geraten (48, 49).

Pränatale Diagnostik

Schwangere mit Exposition zu Zika-Virus und/oder Symptomen (unabhängig davon, ob eine labordiagnostische Bestätigung vorliegt) sollten eine Basisultraschalluntersuchung erhalten. Bei Schwangerschaften $\geq 14+0$ Schwangerschaftswoche sollte diese folgendes beinhalten (50, 51):

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

Das weitere Vorgehen richtet sich nach den Labor- und Ultraschallbefunden.



Ist der Basisultraschall normal und die Labordiagnostik negativ, sollte eine weitere sonographische Diagnostik mit Dokumentation des Kopfumfangs im Rahmen der normalen Mutterschaftsvorsorge (2. und 3. Screening) erfolgen.

Ist der Basisultraschall normal und die Labordiagnostik auffällig werden sonographische Kontrollen ca. alle 3 Wochen empfohlen. Zusätzlich sollten detaillierte neurosonografische Verlaufskontrollen >20 SSW und >28 SSW in einer spezialisierten Einrichtung (z. B. DEGUM II oder III) angeboten werden. Bei unauffälligem Ultraschall ist der Stellenwert der invasiven pränatalen Diagnostik unklar, da ein positives Ergebnis keine Rückschlüsse auf mögliche fetale Schädigungen im Verlauf zulässt. Wird eine invasive Pränataldiagnostik in Erwägung gezogen, sollte sie frühestens ab SSW 20+0 und mindestens 8 Wochen nach maternaler Infektion durchgeführt werden.

Bei Vorliegen von Ultraschallauffälligkeiten, die mit einer pränatalen Zika-Virus Infektion vereinbar sind, sollte – unabhängig von dem Ergebnis der Labordiagnostik bei der Mutter – eine invasive Pränataldiagnostik (Untersuchung von Fruchtwasser und Fetalblut) in Erwägung gezogen werden. Die Evidenz zur Aussagekraft der invasiven Pränataldiagnostik ist limitiert. In einer prospektiven Fallserie wurden bei insgesamt 8 Schwangeren (6 symptomatisch, 2 asymptomatisch) mit labordiagnostisch gesicherter Zika-Virus Infektion (7x im 1. Trimester, 1x im 1.–2. Trimester) Ultraschallauffälligkeiten in SSW 19–30 nachgewiesen. Die maternale Serologie war zum Zeitpunkt des Auftretens von Ultraschallauffälligkeiten in 6/8 Fällen – bis zu 14 Wochen nach Infektion – positiv, während die Urin-PCR in allen Fällen negativ war. Der Zika-Virus RNA Nachweis im Fruchtwasser in SSW 20–32 (ca. 1–2 Wochen nach dem auffälligem US-Befund) war in allen 8 Fällen, die gleichzeitig durchgeführte Fetalblutanalyse in 4 von 8 Fällen positiv. In 6 Fällen erfolgte bei Geburt oder Abbruch der Schwangerschaft eine zweite Fruchtwasseruntersuchung, 3 Proben wurden erneut positiv, 3 aber negativ getestet (2–10 Wochen nach dem positiven Befund). Zwei der 3 bei Geburt bzw. Abbruch untersuchten Fetalblutproben waren negativ (35).

Bei auffälligem Ultraschall sollten regelmäßig detaillierte neurosonografische Verlaufskontrollen in einer spezialisierten Einrichtung (z. B. DEGUM II oder III) erfolgen. Zudem kann bei entsprechender Verfügbarkeit und Expertise eine fetale MRT-Untersuchung, möglichst >28 SSW angeboten werden.

Bei typischen Hirnauffälligkeiten und nachgewiesener pränataler Zika-Virus Infektion im Fruchtwasser muss der Schwangerschaftskonflikt geklärt werden – auch im Hinblick auf einen möglichen Schwangerschaftsabbruch.

Postnatale Diagnostik

Eine Testung von Neugeborenen ist indiziert bei nachgewiesener bzw. bei V.a. Zika-Virus Infektion in der Schwangerschaft und/oder bei Vorliegen von Symptomen, die mit einer pränatalen Zika-Virus Infektion vereinbar sind (sofern eine Exposition in der Schwangerschaft vorlag).

Empfohlen wird der Erregernachweis mittels PCR in EDTA-Blut, Urin, Plazenta und Nabelschnur. Zusätzlich sollte die IgG-, IgM-Antikörperbestimmung erfolgen. Insbesondere bei Vorliegen von ZNS-Auffälligkeiten muss auch der Liquor untersucht werden. Sowohl symptomatische als auch asymptomatische Neugeborene sollten regelmäßig standardisiert



neurologisch, ophthalmologisch und audiologisch auf Langzeitfolgen hin nachuntersucht werden. Darüber hinaus sollte zum Ausschluss einer intrauterinen Übertragung das Kind solange serologisch nachkontrolliert werden, bis die mütterlichen Leihantikörper nicht mehr nachweisbar sind (52).

Expositionsprophylaxe

Schwangere sollten Reisen in Gebiete mit aktiver Zika-Virus Infektion meiden bzw. bei unvermeidlichen Reisen auf konsequenten Mückenschutz achten. Dies beinhaltet Repellents, bedeckende Kleidung, Moskitonetze. Zur Anwendung von Repellents in Schwangerschaft und Stillzeit sind die Angaben der Hersteller zu beachten. Ungeeignet sind Repellents auf z.B. Vitamin B1 Basis, Teebaum-Öl, Citronella-Produkte. Schwangere Reiserückkehrerinnen aus Gebieten mit aktiver Zika-Virus Infektion sollten ihren Frauenarzt/ärztin über diesen Aufenthalt informieren (53)

Aktive, passive Prophylaxe, Therapie

Es gibt aktuell weder eine zugelassene Impfung gegen das Zika-Virus noch eine spezifische Therapie. Eine Erkrankung wird symptomatisch ggf. mit Schmerzmitteln, fiebersenkenden Medikamenten und durch die Zufuhr von reichlich Flüssigkeit behandelt.

Die Stellungnahme wurde von

Prof. Dr. Annegret Geipel, Leitung Pränatale Medizin, Universitätsklinikum Bonn

PD. Dr. Martin Enders, Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie, Stuttgart

erstellt.

Prof. Dr. Birgit Seelbach-Göbel
Präsidentin der DGGG e.V.

Prof. Dr. Matthias W. Beckmann
Leitlinienbeauftragter DGGG



Literatur

1. Centers for Disease Control and Prevention: Zika Travel Information. Verfügbar unter: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/page/zika-information>. Abgerufen am 10.01.2018.
2. Pan American Health Organization: Regional Zika Epidemiological Updates (Americas) August 25, 2017. Verfügbar unter: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11599&Itemid=41691&lang=en. Abgerufen am 10.01.2018.
3. Centers for Disease Control and Prevention: 2017 Case Counts in the US. Verfügbar unter: <https://www.cdc.gov/zika/reporting/2017-case-counts.html>. Abgerufen am 10.01.2018.
4. Robert Koch-Institut: Zikavirus-Erkrankungen. In: Epidemiologisches Jahrbuch 2016.
5. Robert Koch-Institut: Web basierte Abfrage der Meldedaten gemäß Infektionsschutzgesetz (IfSG). Verfügbar unter: <https://survstat.rki.de/>. Abgerufen am 20.12.2017.
6. Robert Koch-Institut: IfSG-Meldepflicht-Anpassungsverordnung: Zur Umsetzung der neuen Meldepflichten. *Epidem. Bull.* 2016; 16: 135.
7. Barzon L et al: Infection dynamics in traveller with persistent shedding of Zika virus RNA in semen for six months after returning from Haiti to Italy, January 2016. *Euro Surveill.* 2016; 21: 30316.
8. Arsuga M et al: Probable sexual transmission of Zika virus from a vasectomised man. *Lancet Infect Dis.* 2016; 16: 1107.
9. Nicastrì E et al: Persistent detection of Zika virus RNA in semen for six months after symptom onset in a traveller returning from Haiti to Italy, February 2016. *Euro Surveill.* 2016; 21: 30314.
10. Joguet G et al: Effect of acute Zika virus infection on sperm and virus clearance in body fluids: a prospective observational study. *Lancet Infect Dis.* 2017; 17: 1200.
11. De Laval F et al: Kinetics of Zika viral load in semen. *N Engl J Med.* 2017; 377: 697.
12. Huits R et al: Zika virus in semen: a study of symptomatic travellers returning to Belgium. *Bulletin of the World Health Organization* 2017; 95: 802.
13. Paz-Bailey G et al: Persistence of Zika Virus in Body Fluids - Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2017 Feb 14. [Epub ahead of print]
14. Froeschl G et al: Long-term kinetics of Zika virus RNA and antibodies in body fluids of a vasectomized traveller returning from Martinique: a case report. *BMC Infect Dis.* 2017; 17: 55.
15. Prisant N et al: Zika virus in the female genital tract. *Lancet Infect Dis.* 2016; 16: 1000.
16. Penot P et al: Infectious Zika virus in vaginal secretions from an HIV-infected woman, France, August 2016. *Euro Surveill.* 2017; 22: 30444.
17. Turmel JM et al: Late sexual transmission of Zika virus related to persistence in the semen. *Lancet.* 2016; 387: 2501.
18. Gregory CJ et al: Modes of transmission of Zika virus. *J Infect Dis.* 2017; 216(suppl_10): S875.
19. Colt S et al: Transmission of Zika virus through breast milk and other breastfeeding-related bodily-fluids: A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017; 11: e0005528.
20. Cavalcanti MG et al: Zika virus shedding in human milk during lactation: an unlikely source of infection? *Int J Infect Dis.* 2017; 57: 70.
21. Sotelo JR et al: Persistence of Zika Virus in Breast Milk after Infection in Late Stage of Pregnancy. *Emerg Infect Dis.* 2017; 23: 856.
22. Calvet GA, Santos FB, Sequeira PC: Zika virus infection: epidemiology, clinical manifestations and diagnosis. *Curr Opin Infect Dis.* 2016; 29: 459.



23. Turner LH et al: Preconceptual Zika virus asymptomatic infection protects against secondary prenatal infection. *PLoS Pathog.* 2017; 13: e1006684.
24. Dudley DM et al: A rhesus macaque model of Asian-lineage Zika virus infection. *Nat Commun.* 2016; 7: 12204.
25. Pomar L et al: Association between Zika virus and fetopathy: a prospective cohort study in French Guiana. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017; 49:729.
26. Van der Eijk AA et al: Miscarriage Associated with Zika Virus Infection. *N Engl J Med.* 2016; 375: 1002.
27. Zorilla CD et al: Zika Virus Infection in Pregnancy: Maternal, Fetal, and Neonatal Considerations. *J Infect Dis.* 2017; 216(suppl_10): S891.
28. Centers for Disease Control and Prevention: Zika virus: microcephaly and other birth defects. Verfügbar unter: https://www.cdc.gov/zika/healtheffects/birth_defects.html. Abgerufen am 12.01.2018
29. Satterfield-Nash A et al: Health and Development at Age 19-24 Months of 19 Children Who Were Born with Microcephaly and Laboratory Evidence of Congenital Zika Virus Infection During the 2015 Zika Virus Outbreak - Brazil, 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017; 66: 1347.
30. Nishiura H et al: A theoretical estimate of the risk of microcephaly during pregnancy with Zika virus infection. *Epidemics.* 2016; 15:66.
31. Johansson MA et al: Zika and the Risk of Microcephaly. *N Engl J Med.* 2016; 375: 1.
32. Cauchemez S et al: Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013-15: a retrospective study. *Lancet.* 2016; 387: 2125.
33. Reynolds MR et al: Vital Signs: Update on Zika Virus-Associated Birth Defects and Evaluation of All U.S. Infants with Congenital Zika Virus Exposure - U.S. Zika Pregnancy Registry, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017; 66: 366.
34. Shapiro-Mendoza CK et al: Pregnancy Outcomes After Maternal Zika Virus Infection During Pregnancy - U.S. Territories, January 1, 2016-April 25, 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017; 66: 615.
35. Schaub B et al: Analysis of blood from Zika virus-infected fetuses: a prospective case series. *Lancet Infect Dis.* 2017; 17: 520.
36. Jouannic J-M et al: Zika virus infection in French Polynesia. *Lancet.* 2016; 387:1051.
37. Van der Linden V et al: Description of 13 Infants Born During October 2015-January 2016 With Congenital Zika Virus Infection Without Microcephaly at Birth - Brazil. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016; 65: 1343.
38. Besnard M, Dub T, Gérardin P: Outcomes for 2 Children after Peripartum Acquisition of Zika Virus Infection, French Polynesia, 2013-2014. *Emerg Infect Dis.* 2017; 23: 1421.
39. Driggers RW et al: Zika Virus Infection with Prolonged Maternal Viremia and Fetal Brain Abnormalities. *N Engl J Med.* 2016; 374: 2142.
40. Meaney-Delman D et al: Prolonged Detection of Zika Virus RNA in Pregnant Women. *Obstet Gynecol.* 2016; 128: 724.
41. Suy A et al: Prolonged Zika Virus Viremia during Pregnancy. *N Engl J Med.* 2016; 375: 2611.
42. Vouga M et al: Clinical management of pregnant women exposed to Zika virus. *Lancet Infect Dis.* 2016; 16: 773.
43. Lanciotti RS et al: Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerg Infect Dis.* 2008; 14: 1232.
44. Priyamvada L et al: Humoral Immune Responses Against Zika Virus Infection and the Importance of Preexisting Flavivirus Immunity. *J Infect Dis.* 2017; 216(suppl_10): S906.



45. Centers for Disease Control and Prevention: World Map of Areas with Risk of Zika. Verfügbar unter: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/page/world-map-areas-with-zika>. Abgerufen am 12.01.2018.
46. WHO: Zika virus classification tables. Verfügbar unter: <http://www.who.int/emergencies/zika-virus/classification-tables/en/> Abgerufen am 12.01.2018.
47. European Centre for Disease Prevention and Control: Current Zika transmission worldwide. Verfügbar unter: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/current-zika-transmission-worldwide>. Abgerufen am 12.01.2018.
48. Petersen EE et al: Update: Interim Guidance for Preconception Counseling and Prevention of Sexual Transmission of Zika Virus for Persons with Possible Zika Virus Exposure - United States, September 2016. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016; 65: 1077.
49. WHO: Prevention of sexual transmission of Zika virus. Verfügbar unter: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204421/1/WHO_ZIKV_MOC_16.1_eng.pdf?ua=1 Abgerufen am 12.01.2018.
50. Baud D et al: Clinical management of pregnant women exposed to Zika virus. Lancet Infect Dis. 2016; 16: 523.
51. Papageorghiou AT et al: ISUOG Interim Guidance on ultrasound for Zika virus infection in pregnancy: information for healthcare professionals. Ultrasound Obstet Gynecol. 2016; 47: 530.
52. Adebajo T et al: Update: Interim Guidance for the Diagnosis, Evaluation, and Management of Infants with Possible Congenital Zika Virus Infection - United States, October 2017. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2017; 66: 1089.
53. The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists: Zika virus in pregnancy-RCOG guidance. Verfügbar unter: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/news/zika-virus-rcog-july-2017.pdf>. Abgerufen am 12.01.2018.