

Zikavirus

Gry Findal, Gynekolog, Drammen sykehus uxfigr@vestreviken.no

Nilofar Alizadeh, lis. gyn.føde SUS/Haukeland, nilofar-_alizadeh@hotmail.com

Henriette Karlsen, fostermedisiner, Haukeland, Henriette.odland.karlsen@helse-bergen.no

Malin H. Meyer-Myklestad, infeksjonsmedisin, OUS, UXHMAL@ous-hf.no)

Susanne Dudman, mikrobiolog OUS, Susanne.Dudman@ous-hf.no

Anbefalinger

- Vi anbefaler at gravide eller personer som ønsker å bli snarlig gravide, utsetter ikke-nødvendig reise til områder med zika (se oppdaterte [reiseråd på FHI.no](https://www.fhi.no/reiserad))
- Vi anbefaler å ta blodprøver ved symptomer på zikafeber og mulig eksponering (reise til, eller ubeskyttet sex med mannlig partner som har vært i aktuelle områder de siste 3 månedene)
- Vi anbefaler at gravide med mistanke om zikavirusinfeksjon etter laboratoriediagnostikk henvises til fostermedisinsk senter
- Vi foreslår å vurdere zikavirus ved funn av fosteravvik forenelig med zikavirusinfeksjon og relevant reiseanamnese

Etiologi

Zikavirus er et flavivirus, beslektet med dengue-, japansk encefalitt (JE)-, gulfeber- og skogflåttencefalitt (TBE)-virus. Viruset er nevrotropt og kan overføres via placenta til fosterets nevronale stamceller.

Maternell smitte

Smitte med zikavirus i svangerskapet, særlig første del, kan overføres foster og i sjeldne tilfeller gi alvorlige anomalier i CNS som mikrocephali, høre- og synssvekkelser.

Epidemiologi

Viruset forekommer endemisk i subtropiske og tropiske deler av verden (oppdatert liste på Infoside FHI.no)¹ ([Zika epidemiology update - May 2024](#)). Etter pandemien i Mellom- og

Sør-Amerika i 2015, har epidemien avtatt globalt, men sporadiske utbrudd kan forventes. I Norge er det få tilfeller av påvist smitte, ingen hos gravide. I 2019 ble det funnet enkelte tilfeller av lokal smitte i Sør-Frankrike.

Smittemåte

Viruset smitter hovedsakelig via stikk fra *Aedes aegypti*-myggen (tigermugg), som ikke finnes i Norge. Det kan også smitte via blod, vertikalt fra mor til foster, og via seksuell kontakt. Viruset kan påvises i morsmelk, men det er ikke observert smitte til barnet via amming.

Risikofaktorer

Maternell smitterisiko

Kvinnen kan smittes via

- Infisert mygg ved opphold i endemiske områder
- Ubeskyttet seksuell kontakt med infisert partner
 - Menn kan være smittsomme i inntil tre måneder etter infeksjon
 - Kvinner kan være smittsomme i inntil to måneder etter infeksjon
- Blodtransfusjon fra infisert giver

Føtal smitterisiko (transmisjonsrate)

Zikavirus har evne til transplacentær transmisjon og kan således overføres til fosteret etter maternell smitte. Vertikal smitte kan forekomme i alle trimester og uavhengig av maternelle symptomer, men risikoen for alvorlige utfall er høyest når maternell symptomatisk infeksjon forekommer i første trimester. I en litteraturgjennomgang publisert i 2021, ble det rapportert om avtagende transmisjonsrate gjennom svangerskapet; 47% i 1 trimester, 28% i 2 trimester og 25% i 3 trimester ([Vertical transmission of Zika virus and its outcomes: a Bayesian synthesis of prospective studies - PMC](#)). Risiko for fosteravvik ved maternell smitte er anslått til 4-11% (Pomar 2019, Honein JAMA 2018).

Diagnostikk

Klinikk

Inkubasjonstiden er 3-12 dager. Infeksjonen er asymptomatisk hos de fleste. Eventuelle symptomer kan være lett feber, hodepine, muskel- og leddsmerter, konjunktivitt, og/eller makulo-papuløst utslett. Symptomene er oftest milde og varer opptil én uke. Guillain-Barré-syndrom forekommer en sjelden gang.

Laboratoriediagnostikk

Maternell infeksjon

Asymptomatiske gravide som har vært i endemiske områder anbefales ikke å testes rutinemessig (FHI [Zikafeber – håndbok for helsepersonell - FHI](#))

Det anbefales å teste:

- Personer som har vært i endemiske områder og har symptomer på zikafeber
- Både mor og foster/nyfødt ved påviste føtale (eller nyfødt) misdannelser (spesielt CNS) der man har mistanke om zikavirusinfeksjon

Det er viktig med detaljert informasjon på prøverekvisisjonen (om symptomer, svangerskapsuke, nøyaktig reiseanamnese).

Antistoffmålinger utføres ved Oslo universitetssykehus (OUS) Ullevål, St. Olavs hospital og Haukeland universitetssjukehus. PCR utføres ved Haukeland universitetssjukehus og OUS (se labfag.no). Prøvene kan tas av primærhelsetjenesten.

OUS har nasjonal referansefunksjon for virale importinfeksjoner og tilbyr både antistoffanalyser og PCR-diagnostikk for Zikavirus, i tillegg til relevante differensialdiagnostiske tester. Flere andre arbovirus som forekommer i de samme endemiske områdene kan gi et klinisk bilde som ligner Zika-infeksjon. En mikrobiologisk avklaring av etiologien kan derfor være nyttig også når Zika-tester er negative, særlig hos gravide med akutte symptomer etter opphold i endemiske områder.

Aktuelle blodprøver:

- Det anbefales å rekvirere antistoffmåling (IgM/IgG), samt i enkelte tilfeller Zikavirus PCR
 - IgM-antistoffer mot zikavirus påvises vanligvis i løpet av den første uken og kan være positiv i flere måneder og opptil år etter infeksjonen.

- IgG-antistoff sees etter 1-2 uker med forventet signifikant titerstigning etter ytterligere 2-3 uker.
- Zikavirus PCR kan være indisert ved mistanke om aktuell infeksjon hos en gravid kvinne. Virus kan påvises typisk i blod i om lag én uke etter symptomdebut, lengre i urin. Det er i enkelte studier funnet PCR positivitet i serum opptil tre måneder hos gravide ([Prolonged Detection of Zika Virus Nucleic Acid Among Symptomatic Pregnant Women: A Cohort Study - PMC](#))
- Pga. kryssreaksjoner med andre flavivirus er det viktig med informasjon om tidspunkt og område for reise, opplysninger om mulig tidligere infeksjon med for eksempel denguevirus eller vaksinasjon mot flavivirus (gulfieber, dengue, JE -og TBE-vaksine).
- Ved usikkerhet om det foreligger en aktuell infeksjon av nyere dato; undersøk med lokalt mikrobiologisk laboratorium om det finnes nedfrosne prøver fra tidligere i, eller før svangerskapet, som kan analyseres for sammenligning.
- Ved negativt resultat, men relevante symptomer og reiseanamnese, anbefales oppfølgingsprøve av den gravide og hennes evt. partner 4 uker etter siste mulige eksponering

Hvis det er bekreftet eller mistenkt maternell smitte på basis av blodprøvene, bør den gravide henvises til fostermedisinsk senter. FHI har publisert en anbefaling om Perinatal diagnostikk av zikavirus ([perinatal-diagnostikk-av-zikavirus.pdf](#)).

Føtal infeksjon

Ultralyd

En rekke CNS-avvik er beskrevet ved føtal infeksjon, men det kan gå mange uker før disse kan påvises. I følge Up to Date anbefales det ultralyd 4 uker etter sikker eksponering. Mikrocefali som resultat av kortikal atrofi er et velkjent, men sent symptom; destruktive lesjoner, CNS-kalsifikasjoner, og ventrikulomegali er noen tidligere manifestasjoner.

Migrasjonsforstyrrelser, kortikale avvik og dys-/agenesi av diverse cerebrale strukturer er andre mulige funn. Extracerebrale funn inkluderer kalsifikasjoner i parenkymatøse organer og placenta, øyeavvik, kontrakturer og polyhydramnion (som ledd i nevrologiske avvik), intrauterin veksthemming, spontanabort og fosterdød²⁴⁵.

- Ved mistanke om føtal/nyfødteinfeksjon (påvist maternell smitte, eller anamnese på eksponering i svangerskapet i kombinasjon med CNS-misdannelse eller fosterdød) kan PCR utføres i fostervann, urin, navlestrengsblod, placenta, eller annet føtalt vev. Amniocentese vil først være aktuelt fra gestasjonsuke 16. CVS har begrenset verdi, men her er data sparsomt og vil avhenge av om laboratoriet har validerte analyse av zikavirus på placenta ([Analysis of blood from Zika virus-infected fetuses: a prospective case series - The Lancet Infectious Diseases](#)).
- Optimalt tidspunkt og sensitivitet for PCR-diagnostikk ved amniocentese er ikke kjent. Negativ PCR i fostervann, eller i navlestrengsblod, kan ikke utelukke føtal infeksjon. I en studie fra Colombia fra 2020 ble det funnet PCR + for zika i fostervann i 57% av tilfellene med zikainfeksjon (diagnostisert i serum, annet vev mm) ([Zika virus detection in amniotic fluid and Zika-associated birth defects - ClinicalKey](#)). Positiv PCR for Zikavirus i fostervann tyder på virusoverføring til fosteret, men predikerer ikke utfall hos fosteret.

Oppfølging

Ved bekreftet zikasmitte, vil det ofte være aktuelt å følge opp den gravide ved fostermedisinsk senter hver annen- fjerde uke ([Clinical guidance: Zika virus – Health New Zealand | Te Whatu Ora](#))([Clinical Considerations for Pregnant Women with Possible Zika Virus Infection | Zika Virus | CDC](#)). Ved sterk mistanke om zikavirusinfeksjon og negativ amniocentese, kan det være aktuelt å gjenta amniocentese hvis klinisk implikasjon.

Nyfødtp prøver

- Det anbefales prøver ved fødsel av alle barn født av mødre der zikasmitte i svangerskapet ikke med sikkerhet kan utelukkes (epidemiologisk eller påviste antistoffer). Dette anbefales uavhengig av påviste skader eller resultat av amniocentese⁶, da skader kan oppstå etter fødselen. Barnelege bør informeres om problemstillingen.
- Det anbefales IgM og PCR i serum, og PCR i urin og placentavev. Isolert positivt IgM-funn bør kontrolleres.

Meldeplikt

Ved klinisk mistanke om smitte i svangerskap og/eller zikavirusrelaterte fostermisdannelser skal tilfellet meldes MSIS.

Behandling

Behandling av maternell infeksjon er symptomatisk. Det finnes ingen behandling som forebygger eller behandler føtal smitte. Amming frarådes ikke⁷.

Profylakse

Det finnes foreløpig ingen vaksine mot zikaviruset

Gravide, kvinner med aktivt graviditetsønske, og mannlige partnere anbefales å unngå reiser til endemiske områder. Hvis reise ikke kan utsettes, anbefales å beskytte seg mot myggstikk og smitte via seksuell kontakt, se ”[Råd til gravide og andre reisende](#)” på www.fhi.no.

Ved seksuell kontakt med mannlige partnere som har reist i de aktuelle områdene anbefales kondom de første 3 månedene etter symptomdebut eller siste mulige eksponering, uavhengig av symptomer; alternativt til mannens testresultat foreligger⁸.

Gjentagelsesrisiko

Gjennomgått zikavirusinfeksjon gir antagelig langvarig immunitet og sannsynlig beskyttelse mot ny smitte ved fremtidig svangerskap⁹.

Referanser (revideres etter høring og innleggelse i metodebok)

1. Zika - FHI [Internet]. [cited 2019 Apr 29].
2. Pomar L, Musso D, Malinger G, Vouga M, Panchaud A, Baud D. Zika virus during pregnancy: From maternal exposure to congenital Zika virus syndrome. *Prenat Diagn*. 2019;(April):1–11.
3. Pomar L, Vouga M, Lambert V, Pomar C, Hcini N, Jolivet A, et al. Maternal-fetal transmission and adverse perinatal outcomes in pregnant women infected with Zika virus: Prospective cohort study in French Guiana. *BMJ*. 2018;363.
4. Hoen B, Schaub B, Funk ALAL, Ardillon V, Boullard M, Cabié A, et al. Pregnancy Outcomes After ZIKV Infection in French Territories in the Americas. *Obstet Anesth Dig*. 2018 Mar 15;38(3):131–2.

5. Rice ME, Galang RR, Roth NM, Ellington SR, Galand RR, Roth NM, et al. Vital Signs : Zika-Associated Birth Defects and Neurodevelopmental Abnormalities Possibly Associated with Congenital Zika Virus Infection. Morb Mortal Wkly Rep. 2018;67(31):858–67.
6. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, Petersen LR. Zika Virus and Birth Defects — Reviewing the Evidence for Causality. N Engl J Med. 2016;374(20):1981–7.
7. Mann TZ, Haddad LB, Williams TR, Hills SL, Read JS, Dee DL, et al. Breast milk transmission of flaviviruses in the context of Zika virus: A systematic review. Paediatr Perinat Epidemiol. 2018;32(4):358–68.
8. Polen KD, Gilboa SM, Hills S, Oduyebo T, Kohl KS, Brooks JT, et al. Update: Interim Guidance for Preconception Counseling and Prevention of Sexual Transmission of Zika Virus for Men with Possible Zika Virus Exposure — United States, August 2018. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2018;67(31):868–71.

Endringslogg:

Oppdaterte referanser.

Tilføyelse av at personer som planlegger å bli gravid bør utsette reise, under anbefalinger. Tilføyelse av testing kun ved reiseanamnese og *symptomer* under “anbefalinger”. Nytt forslag om å teste for zika ved relevante avvik og reiseanamnese. Tilføyelse av utbrudd i sør-Frankrike.

Tilføyelse av hvor lenge menn og kvinner kan være smittsomme (ved samleie).

Info om referanselaboratorier. Tilføyelse om partnertesting.

Nytt avslutt om forslag til oppfølging.

Info om at FHI har publisert anbefaling om perinatal diagnostikk