

Paul-Ehrlich-Institut Postfach 63207 Langen

An die Inhaber einer Genehmigung bzw.
Zulassung von Gewebezubereitungen nach
§§ 21 und 21a AMG, die keinem validierten
Virusinaktivierungsverfahren für umhüllte
Viren unterliegen

Der Präsident

Ansprechpartner/in: Prof. Dr. M. Funk
Telefon: +49 (0) 6103 77-3116
Fax: +49 (0) 6103 77-1234
E-Mail: Pharmakovigilanz2@pei.de
De-Mail: pei@pei.de-mail.de

Unser Zeichen: N2.00.01.08/0002#0001

03.03.2016

Abwehr von Arzneimittelrisiken Stufenplan nach § 63 AMG Stufe 1: wissenschaftlicher Informationsaustausch Einführung risikominimierender Maßnahmen zur Prävention von Zika-Virus- Übertragungen durch Gewebe und Gewebezubereitungen (GWZ)

Sehr geehrte Damen und Herren,

um das Risiko einer transplantationsassoziierten Zika-Virusinfektion und den Nutzen von risikominimierenden Maßnahmen bewerten zu können, bittet das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) um einen wissenschaftlichen Informationsaustausch.

Hintergrund:

Das Zika-Virus gehört zu den Arboviren aus der Familie der Flaviviren. Das Virus wird von Mücken der Gattung *Aedes* (*Stegomyia*), vorwiegend durch die Gattung *Aedes aegyptii* (Gelbfiebermücke) auf den Menschen übertragen, aber auch für die Gattung *Aedes albopictus* (Tigermücke) wurden Übertragungen berichtet [1,2].

Das Virus wurde erstmals 1947 aus Affen im Zika-Urwald in Uganda isoliert. Der erste Ausbruch des Virus außerhalb von Afrika und Asien wurde 2007 in Mikronesien im Nordpazifik dokumentiert und darauf folgend in anderen Inselstaaten im pazifischen Raum wie Französisch-Polynesien beobachtet.

Im Jahr 2015 wurden Zika-Virusinfektionen – ebenfalls mit dem asiatischen Genotyp – beim Menschen erstmalig auch in Brasilien beschrieben. In der zweiten Jahreshälfte 2015 wurde zunehmend auch von Infektionen in Kolumbien, Venezuela und aus Ländern Mittelamerikas berichtet.



Eine Karte und eine regelmäßig aktualisierte Liste mit allen Gebieten bzw. Ländern die vom Zika-Virus betroffen sind, werden auf der Internetseite der ECDC zur Verfügung gestellt:

http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/zika_virus_infection/zika-outbreak/Pages/Zika-countries-with-transmission.aspx .

Das klinische Bild einer Zika-Virusinfektion ist im Vergleich zu Infektionen mit Chikungunya- oder Dengue-Virusinfektionen eher mild. Die Infektion wird symptomatisch durch ein makulo-papulöses Exanthem sowie Kopf-, Gelenk- und Gliederschmerzen, oft begleitet von einer nichteitrigen Konjunktivitis und subfebrilen bis mäßig febrilen Temperaturen. Die ersten Symptome treten in einem Zeitraum von 3 bis 12 Tagen (im Mittel nach 3 bis 7 Tagen) nach einem Mückenstich auf. Der gesamte Krankheitsverlauf dauert etwa 1 Woche. Ein großer Teil der Infektionen verläuft klinisch inapparent, eine stationäre Therapie im Krankenhaus ist somit meistens nicht erforderlich. Todesfälle im Zusammenhang mit bestätigten Zika-Virusinfektionen wurden nur sehr vereinzelt bei Personen mit vorbestehenden schweren Grunderkrankungen berichtet. Über das Auftreten eines postinfektiösen Guillain-Barré-Syndroms wurde bereits berichtet.

Es wird vermutet, dass es durch Zika-Virusinfektion zu Schädel-/Hirn-Fehlbildungen bei Föten kommen kann, wenn schwangere Frauen im ersten oder zweiten Trimenon mit dem Virus infiziert werden. Diese Hypothese stützt sich auf die Beobachtung, dass es im Verlauf der aktuellen Zika-Epidemie in Teilen von Brasilien zu einer Häufung von Schädel-/Hirn-Fehlbildungen bei Föten und Neugeborenen kam und zudem im Vergleich zu den Vorjahren eine deutliche Zunahme von Mikroenzephalie bei Neugeborenen in den von der Epidemie betroffenen Bundesstaaten beobachtet wurde. Zika-Virus-RNA konnte aus dem Fruchtwasser von 2 Frauen isoliert werden, deren Föten laut Ultraschallbefund von Mikroenzephalie betroffen waren. Virus-RNA wurde ebenfalls in Blut- und Gewebeproben eines mit Mikroenzephalie und anderen Fehlbildungen geborenen Kindes gefunden, das kurz nach der Geburt verstorben war [3].

Übertragung von Mensch zu Mensch:

Über die Verteilung des Virus in definierten Körperkompartimenten ist derzeit wenig bekannt. Bisher wurde das Zika-Virus während der Akutphase der Infektion in Blut, Urin, Speichel und nach der akuten Krankheitsphase in Samenflüssigkeit nachgewiesen [4,5,6,7]. Die brasilianischen Gesundheitsbehörden berichteten von mehreren Fällen eines bestätigten Zika-Virus-Nachweises in Amnionflüssigkeit, Plazentagewebe und fötalem Gewebe [8]. Da sowohl virale RNA als auch Virus-Antigene in Hirngewebe von Kindern mit Mikroenzephalie und in Plazentagewebe im Frühstadium der Schwangerschaft gefunden wurden, besteht die Vermutung, dass das Zika-Virus zumindest intrauterin neurotrop sein könnte [9].

Die Anzahl der Fallberichte über eine Übertragung des Zika-Virus von Mensch zu Mensch ist begrenzt. Während der Zika-Virusepidemie 2013 in Französisch-Polynesien wurde bereits auf das Risiko einer Übertragung durch Blutkomponenten hingewiesen [4].

Aktuell wurde aus Brasilien von zwei Fällen einer wahrscheinlichen Übertragung des Zika-Virus durch eine Bluttransfusion berichtet [10,11]. Daneben gibt es zwei Fallberichte einer möglichen sexuellen Übertragung durch Zika-Virus infizierte Männer [12,13]. Daten zur Viruslast im Sperma fehlen bislang. Das Zika-Virus kann auch nach Abklingen der akuten Infektion für mehrere Wochen in Samenflüssigkeit vorhanden sein. Mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) wurde Zika-Virus RNA bzw. replikative Virus-Partikel 21 bis 62 Tage nach Symptombeginn im Samen eines Mannes nachgewiesen [7,14,15].

Es muss davon ausgegangen werden, dass das Virus nach einer virämischen Phase auch längere Zeit in anderem menschlichen Gewebe persistieren kann. Noch gibt es in der Literatur keine konkreten Daten, welches menschliche Gewebe in welchem Maße betroffen ist, und keine Erkenntnisse zum Überleben des Zika-Virus in verarbeiteten und gelagerten Geweben/Gewebezubereitungen (GWZ).

Risikominimierende Maßnahmen:

Das PEI hat aufgrund der bekannten Daten mit Schreiben vom 08.02.2016 die pharmazeutischen Unternehmer von zellulären Blutkomponenten zu einer beabsichtigten risikominimierenden Maßnahme in Form einer Spenderrückstellung angehört. Die Inhaber einer Genehmigung oder Zulassung von Gewebezubereitungen wurden in diese Anhörung nicht eingeschlossen, da für Gewebe/GWZ das mögliche Risiko differenzierter zu bewerten ist.

Bisher wurde von keiner Übertragung des Zika-Virus durch Gewebe/GWZ berichtet. Da der klinische Verlauf einer Zika-Virusinfektion bei immunsupprimierten Empfängern bislang nicht beschrieben wurde, muss aber geprüft werden, ob es Personengruppen gibt, die ein besonderes Risiko für schwerwiegende Komplikationen haben. Weiterhin ist zu prüfen, wie hoch die Wahrscheinlichkeit einer Zika-Virusinfektion bei Gewebespendern ist. In jedem Fall sind Gewebe/GWZ von der Überlegung zu risikominimierenden Maßnahmen ausgenommen, die während ihrer Be- oder Verarbeitung einem validierten Inaktivierungsverfahren für umhüllte Viren unterzogen wurden.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass bisher nicht von einer Übertragung des Zika-Virus durch Gewebe oder Gewebezubereitungen berichtet wurde, dass aber eine Übertragung durch Gewebe/GWZ nicht sicher ausgeschlossen werden kann.

Aus diesem Grunde möchte das PEI mit den Inhabern einer Genehmigung oder Zulassung von Gewebezubereitungen in einen Informationsaustausch treten, um zu prüfen, ob auch für die Produkte, bei denen keine Virusinaktivierung erfolgt, risikominimierende

Maßnahmen geeignet und erforderlich sind. Sie werden daher gebeten, dem PEI innerhalb der nächsten 8 Wochen die als Anlage beigefügten Fragen zu beantworten.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. K. Cichutek

Referenzen

- [1] Wong PS, Li MZ, Chong CS, Ng LC, Tan CH: *Aedes (Stegomyia) albopictus* (Skuse): a potential vector of Zika virus in Singapore. *Public Library of Science (PLOS) Neglected Tropical Disease* 2013; 7: e2348
- [2] Grard G, Caron M, Mombo IM, Nkoghe D, Mboui Ondo S, Jiolle D, Fontenille D, Paupy C, Leroy EM: Zika virus in Gabon (Central Africa)-2007: a new threat from *Aedes albopictus*? *PLoS Negl Trop Dis* 2014; 8: e2681
- [3] Pan American Health Organization (PAHO): Epidemiological Alert—Neurological syndrome, congenital malformations, and Zika virus infection. Implications for public health in the Americas. 1DEC2015.
http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=1218&Itemid=2291
- [4] Musso D, Nhan T, Robin E, Roche C, Bierlaire D, Zisou K, Shan Yan A, Cao-Lormeau VM, Broult J. Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. *Euro Surveill.* 2014; 19(14): pii=20761.
<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20761>
- [5] Gourinat AC, O'Connor O, Calvez E, Goarant C, Dupont-Rouzeyrol M. Detection of Zika virus in urine. *Emerg Infect Dis.* 2015 Jan;21(1):84-6.
- [6] Musso D, Roche C, Tu-Xuan N, Robin E, Teissier A, Cao-Lormeau VM. Detection of Zika virus in saliva. *J Clin Virol.* 2015; 68:53-5.
- [7] Musso D, Roche C, Robin E, Nhan T, Teissier A, Cao-Lormeau VM. Potential sexual transmission of Zika virus. *Emerg Infect Dis.* 2015 Feb; 21(2):359-61.
- [8] European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assesment: Zika virus epidemic in the Americas: potential association with microcephaly and Guillain-Barré syndrome (first update). 21 January 2016 [Internet]. Stockholm: ECDC; 2016. Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/rapid-risk-assessment-zika-virus-first-update-jan-2016.pdf>.
- [9] Martines RB, Bhatnagar J, Keating MK, 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: 159–160. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6506e1>.
- [10] Herriman R. Transfusion-associated Zika virus reported in Brazil. 18 December 2015 [Internet]. *Outbreak News Today*; 2015 [cited 2016 Feb 3]. Available from: <http://outbreaknewstoday.com/transfusion-associated-zika-virus-reported-in-brazil-76935/>.
- [11] Souto L. São Paulo registra segundo caso de transmissão de zika por transfusão. 3 February 2016 [Internet]. *O Globo*; 2016. Available from: <http://oglobo.globo.com/brasil/sao-paulo-registra-segundo-caso-de-transmissao-de-zika-por-transfusao-18601427#ixzz3zBOmp9Nn>
- [12] Dallas County Health and Human Services. DCHHS reports first Zika virus case in Dallas county acquired through sexual transmission. 2 February 2016 [Internet]. Dallas, TX: DCHHS; 2016.
- [13] Foy BD, Kobylinski KC, Chilson Foy JL, Blitvich BJ, Travassos da Rosa A, Haddow AD, et al. Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. *Emerg Infect Dis.* 2011 May; 17(5):880-2.
- [14] Hearn PT, Atkinson B, Hewson R, Brooks T. Identification of the first case of imported Zika Fever to the UK: A novel sample type for diagnostic purposes and support for a potential non-vectorborne route of transmission. *Am J Trop Med Hyg.* 2014; 91(5):62-3.
- [15] Atkinson B, Hearn P, Afrough B, Lumley S, Carter D, Aarons. Emma J, et al. Detection of Zika virus in semen. *Emerg Infect Dis.* 2016;22(5).