

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 77-123  
E-Mail: [Pharmakovigilanz2@pei.de](mailto:Pharmakovigilanz2@pei.de)  
De-Mail: [pei@pei.de-mail.de](mailto:pei@pei.de-mail.de)

Unser Zeichen:

28.07.2016

### **Abwehr von Arzneimittelrisiken Einführung risikominimierender Maßnahmen zur Prävention von Zikavirus- Übertragungen durch Gewebe und Gewebezubereitungen**

#### **Empfehlung des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) vom 27.07.2016**

Sehr geehrte Damen und Herren,

um das Risiko einer transplantationsassoziierten Zikavirusinfektion durch Gewebe und Gewebezubereitungen zu vermindern, empfiehlt das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) die Einführung risikominimierender Maßnahmen.

#### **Hintergrund:**

In den vergangenen Monaten (2015/16) kam es zu einer Ausbreitung des Zikavirus (ZIKV) auf dem südamerikanischen Kontinent und zu einer deutlichen Zunahme der humanen Zikavirus-Infektionen in den Endemiegebieten. Seit der Einführung einer Meldepflicht (05/2016) sind in Deutschland zwölf Zikavirus-Infektionen dokumentiert worden [1]. Aufgrund dieser Entwicklung hat das PEI die Inhaber einer nationalen Genehmigung bzw. einer nationalen Zulassung von Gewebezubereitungen um einen Informationsaustausch gebeten. Die Beantwortung von acht Fragen sollte eine bessere Beurteilung des Risikos einer Zikavirus-Übertragung durch Gewebezubereitungen ermöglichen. Im Rahmen des Informationsaustausches wurde deutlich, dass die meisten Inhaber einer nationalen Ge-



nehmung (§ 21a AMG), einer nationalen Zulassung (§ 21 AMG) oder einer Erlaubnis zur Verarbeitung (§ 20c AMG) die Sicherheitslage für ihre Gewebezubereitungen bereits geprüft und einige Einrichtungen bereits eigenverantwortliche Maßnahmen ergriffen haben. Das PEI fasst im Folgenden die aktuellen Erkenntnisse zu dem Thema „Zikavirus-Sicherheit von Gewebezubereitungen“ zusammen und gibt eine Empfehlung für die Etablierung von risikominimierenden Maßnahmen. Für die Inhaber einer Genehmigung bzw. einer Zulassung besteht somit eine unternehmerische Eigenverantwortlichkeit.

### **Zikavirus-Epidemie**

Das Virus wurde erstmals 1947 aus Affen aus dem Zika-Urwald in Uganda isoliert. Es wird vor allem durch Stechmücken der Gattung *Aedes aegypti* (Ägyptische Tigermücke) und *Aedes albopictus* (Asiatische Tigermücke) übertragen. 2007 kam es zu einer ersten Zikavirus-Epidemie außerhalb von Afrika und Asien. Anfangs wurde in Mikronesien und später in anderen Inselstaaten des Pazifischen Ozeans (Französisch-Polynesien, etc.) ein vermehrtes Auftreten von humanen Zikavirus-Infektionen dokumentiert. Im Jahr 2015 wurden Zikavirus-Infektionen (asiatischer Genotyp) beim Menschen erstmalig auch in Brasilien beschrieben. In der zweiten Jahreshälfte 2015 kam es dann in Kolumbien, Venezuela und in Ländern Mittelamerikas zu vermehrten Infektionen.

Zum Zeitpunkt des Informationsaustausches zwischen dem PEI und den Gewebeeinrichtungen (05/2016) umfasste das Zikavirus-Endemiegebiet Teile von Mittel- und Südamerika (im Einzelnen: Barbados, Bolivien, Brasilien, Kolumbien, Puerto Rico (US-Territorium), Costa Rica, Curacao, Dominikanische Republik, Ecuador, El Salvador, Französisch Guayana, Guadeloupe, Guatemala, Guyana, Haiti, Honduras, Martinique, Mexico, Nicaragua, Panama, Paraguay, Saint Martin, Surinam, Amerikanische Jungferninseln und Venezuela), die Karibik, die Inseln im Pazifischen Ozean mit Amerikanisch-Samoa und Samoa sowie Afrika mit der Inselgruppe der Kapverden.

Aufgrund der Dynamik der Endemie muss von einer weiteren Verbreitung des Virus ausgegangen werden. Es ist daher notwendig, dass sich die Genehmigungs- und Zulassungsinhaber auf der Internetseite der WHO bzw. des CDC über die aktuelle Entwicklung informieren [2]. Geographische Karten und aktualisierte Listen mit allen Gebieten bzw. Ländern, die von der Zikavirus-Epidemie betroffen sind, werden auch auf der Internetseite des ECDC zur Verfügung gestellt [3].

### **Verlauf und Risiko der Zikavirusinfektion**

Das Zikavirus befällt in erster Linie Zellen der Haut (Keratinocyten, Fibroblasten), neuronale Stammzellen, unreife dendritische Zellen und neuronale (fetale) Progenitorzellen [4]. Im Vergleich zu Infektionen mit Chikungunya- oder Dengue-Viren verläuft eine Zikavirusinfektion eher mild. Die Infektion zeigt grippeähnliche Symptome wie Kopf-, Gelenk- und Gliederschmerzen, oft begleitet von einem makulopapulösen Exanthem sowie einer nicht-eitrigen Konjunktivitis und subfebrilen bis mäßig febrilen Temperaturen. Die ersten Symptome treten in einem Zeitraum von drei bis zwölf Tagen (im Mittel drei bis sieben Tage) nach einem Mückenstich auf; der gesamte Krankheitsverlauf dauert etwa eine Woche. Eine stationäre Behandlung ist meistens nicht erforderlich. Ein großer Teil der Infektionen verläuft klinisch inapparent. Todesfälle im Zusammenhang mit bestätigten Zikavirus-Infektionen wurden nur sehr vereinzelt bei Personen mit vorbestehenden schweren Grunderkrankungen beschrieben. Über das Auftreten eines postinfektiösen Guillain-Barré-Syndroms wurde bereits berichtet [5].

Mittlerweile wird ein kausaler Zusammenhang zwischen einer Zikavirus-Infektion bei Schwangeren im ersten oder zweiten Trimenon und dem Auftreten von Schädel-/Hirn-Fehlbildungen bei Föten angenommen. So kam es im Verlauf der aktuellen Zikavirus-Epidemie in den betroffenen brasilianischen Bundesstaaten zu einer Häufung von Schädel-/Hirn-Fehlbildungen bei Föten und zu einer Zunahme von Neugeborenen mit Mikroenzephalien gegenüber den Meldungen aus den Vorjahren.

Weiterhin konnte ZIKV-RNA aus dem Fruchtwasser von Frauen isoliert werden, bei deren Föten sonographisch eine Mikroenzephalie festgestellt wurde. Ergänzend wurde ZIKV-RNA in Blut- und Gewebeproben eines mit Mikroenzephalie und anderen Fehlbildungen geborenen Kindes nachgewiesen, das kurz nach der Geburt verstorben war [5, 6, 7].

### **Humane Übertragung des Zikavirus – Sexuallkontakte, Blut(komponenten) und Gewebezubereitungen**

Bisher wurden aus Brasilien zwei Fälle einer wahrscheinlichen Übertragung des Zikavirus durch eine Bluttransfusion gemeldet [8, 9]. Zudem gibt es mehrere Fälle einer sexuellen Übertragung durch Männer, die mit dem Zikavirus infiziert waren [10, 11, 12]. In Deutsch-

land ist Ende April 2016 erstmalig eine autochthone Übertragung des Zikavirus auf sexuellem Weg bekannt geworden [13]. Das Zikavirus kann nach Abklingen der akuten Infektion für mehrere Wochen in der Samenflüssigkeit nachgewiesen werden. Mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) wurde ZIKV-RNA bis zu 62 Tage und replikative Viruspartikel mittels Virusisolationsmethoden bis zu 24 Tage nach Symptombeginn gefunden [14, 15].

Es ist somit nicht auszuschließen, dass das Virus längere Zeit in menschlichem Gewebe persistiert und durch Gewebespenden übertragbar wird. Aufgrund des häufig asymptomatischen Verlaufes und einer möglichen Viruspersistenz kann das Risiko einer Zikavirus-Übertragung durch eine Gewebespende derzeit nicht sicher abgeschätzt werden. Bislang gibt es in der Literatur keine ausreichenden Daten zum Transmissionsrisiko durch Gewebespenden. Zudem fehlen Angaben zum Überleben des Zikavirus in verarbeiteten und gelagerten Geweben.

### **Sicherheits-Maßnahmen**

Auch wenn das Risiko einer Zikavirus-Übertragung durch Gewebezubereitungen derzeit als gering eingeschätzt wird, sollte die Etablierung von Sicherheitsmaßnahmen bei der Spenderauswahl bzw. bei der Verarbeitung von Gewebe und Zellen erwogen werden. Hierzu stehen die folgenden drei Möglichkeiten der Risikominimierung zur Verfügung:

- Spender-Rückstellung/ Ausschluss
- Testung von Spender- bzw. Spenden
- Einsatz von Pathogen-Inaktivierungsverfahren

### **Rückstellung bzw. Ausschluss von Spendern**

Für Blutspenden wurde eine Spender-Rückstellung von 28 Tagen bzw. vier Wochen nach Rückkehr aus einem Endemiegebiet bereits festgelegt. Nach diesem Zeitintervall ist die virämische Phase der Zikavirusinfektion abgeklungen und eine Übertragung durch Blutkomponenten nicht mehr zu erwarten. Da über die Viruspersistenz in spezifischem humanem Gewebe keine ausreichenden Erkenntnisse vorliegen, kann derzeit der Nutzen einer vierwöchigen Rückstellung von Gewebespendern wissenschaftlich nicht belegt werden. Die Möglichkeit einer Rückstellung besteht in jedem Fall nur für Lebendspender (z. B.

Knochengewebe, Herzklappen (Dominospende), Plazenta bzw. Amniongewebe und Keimzellen).

Da replikative Viruspartikel mittels Virusisolationsmethoden bis zu 24 Tage nach dem Beginn der Krankheitssymptome in der Samenflüssigkeit nachgewiesen wurden [14, 15], kann für Spermaspender ein definiertes Zeitintervall benannt werden. Eine Rückstellung sollte für sechs Monaten bei einem Spender mit einer nachgewiesenen Zikavirusinfektion und für 8 Wochen bei Spendern nach der Rückkehr aus einem Endemiegebiet erfolgen (siehe Tabelle Seite 7) [16, 22].

### **Testung von Spendern bzw. Spenden**

In der akuten (virämischen) Phase der Zikavirusinfektion (1 – 5 Tage nach Beginn der Symptomatik, bzw. 7 – 21 Tage nach Beginn der Infektion) kann die Spendertestung durch direkten Nachweis der ZIKV-RNA mittels eines Tests basierend auf der Nukleinsäure-Amplifikationstechnik (NAT) erfolgen [17]. Gegenwärtig steht nur ein CE-gekennzeichneter NAT-Test zur Verfügung (RealStar Zika Virus RT-PCR Kit, Altona Diagnostics GmbH, Hamburg) [18]. Weitere kommerzielle bzw. hauseigene ZIKV-NAT-Tests für Forschungszwecke (RUO-Tests) sind verfügbar. Die NAT-Tests wurden präferentiell für die Untersuchung von Serum-, Plasma- oder Urinproben zur Abklärung einer akuten Zikavirusinfektion entwickelt. Sie wurden nicht für den Nachweis von ZIKV-RNA bei postmortalen Proben von Gewebespendern validiert. Kommerzielle NAT-Tests zum Blutspenderscreening sind derzeit in Entwicklung. Die Food and Drug Administration (FDA) gab in einer Presseerklärung vom 30.03.2016 bekannt, dass in Puerto Rico bereits ein von der Firma Roche entwickelter Zikavirus-Test in der Anwendung mit den cobas 6800/8800 Systemen für das ZIKV-RNA-Screening von Blut-/Plasmaeinzelspenden genehmigt wurde. Gegenwärtig ist eine Vergleichbarkeit der analytischen Sensitivität verschiedener ZIKV-NAT-Tests noch nicht möglich. Das Paul-Ehrlich-Institut hat die Etablierung und Evaluierung eines Internationalen WHO Standards für ZIKV-RNA durchgeführt und abgeschlossen. Der Bericht eines internationalen Ringversuchs wurde bei der WHO (07/2016) eingereicht. Das Referenzmaterial kann voraussichtlich Ende August 2016 von dem Expertenkomitee der biologischen Standardisierung der WHO bezogen werden [19, 20].

Die Sensitivität und Spezifität des derzeit verfügbaren serologischen Zikavirus-Tests ist nicht mit der etablierter HIV- oder HCV-ELISA-Tests vergleichbar. In der Phase der Konvaleszenz (>5 Tage nach Beginn der Symptomatik, bzw. 28 Tage nach Beginn der Infektion) zeigt jedoch der ZIKV-NAT-Test in den meisten Fällen bereits ein negatives Ergebnis. Ab diesem Zeitpunkt kann dann der Nachweis einer Zikavirusinfektion mittels eines serologischen Tests geführt werden (Anti-ZIKV-ELISA). Am zuverlässigsten wird die Serokonversion des Spenders mit einem serologischen Kombinationstest (Anti-ZIKV-ELISA IgM/ IgG) z.B. der Firma EUROIMMUN erfasst [21]. Bei der serologischen Untersuchung wurden Kreuzreaktionen mit anderen Flaviviren beschrieben (z.B. Dengue-, FSME, Gelbfieber-, West-Nil-, Japan-B-Enzephalitis-Viren).

### **Pathogen-Inaktivierung**

Für die Herstellung von Thrombozyten- und Plasmakonzentraten wurde vom PEI bereits ein Pathogen-Inaktivierungsverfahren genehmigt, das eine adäquate Abreicherung des Zikavirus ermöglicht. Im Bereich von Geweben und Zellen gibt es validierte Pathogen-Inaktivierungsverfahren u.a. für muskulo-skelettales Gewebe. Bei der Etablierung eines Pathogen-Inaktivierungsverfahren ist auf die Verwendung von CE-gekennzeichneten Verfahren zu achten. Bei nicht CE-gekennzeichneten Verfahren sollte der Genehmigungsinhaber eine ausreichende Abreicherung von Flaviviren für die entsprechende Gewebepreparation durch eigene Untersuchungen belegen können.

### **Empfehlung zur Reduktion des Risikos einer Zikavirusinfektion durch Gewebespenden**

Die Anzahl von Fallberichten einer Übertragung des Zikavirus durch menschliches Gewebe und Zellen ist begrenzt. In Deutschland wurde bislang lediglich ein Fall einer sexuellen Übertragung des Zikavirus registriert. Bislang gibt es kein Fallbericht einer Zikavirus-Übertragung durch Gewebe oder Zellen. Das Risiko einer Übertragung kann jedoch aufgrund des Nachweises von Zikavirus in Blut und Körperflüssigkeiten nicht ausgeschlossen werden. Das PEI empfiehlt daher die folgenden risikominimierenden Maßnahmen:

<b>Menschliche Zellen/ Gewebe</b>	<b>Empfohlene Maßnahmen für Deutschland (derzeit ohne Meldungen von autochthonen Zikavirus- infektionen)</b>
Blutkomponenten: Plasma, Thrombozy- ten, Erythrozyten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4-wöchige Rückstellung von Spendern, die sich mehr als 24 Stunden in einem Zikavirus-Endemiegebiet aufgehalten haben</li> </ul> <p><i>alternativ</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Negatives Spender-Screening (Einzeltestung) mit einer ZIKV-NAT-Einzeltestung in den ersten vier Wochen nach der Rückkehr aus einem Zikavirus-Endemiegebiet</li> </ul>
Gewebe und Zellen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Validiertes Pathogen-Inaktivierungsverfahren</li> </ul> <p><i>alternativ</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Spenderausschluss nach Aufenthalt in einem Zikavirus-Endemiegebiet, in jedem Fall bei vorausgegangener Symptomatik einer Zikavirusinfektion</li> </ul> <p><i>alternativ</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Negatives Spender-Screening mit einem validierten serologischen Test (ZIKV-IgM/IgG- Antikörpertest) frühestens vier Wochen nach der Rückkehr des Spenders aus einem Zikavirus-Endemiegebiet</li> </ul>

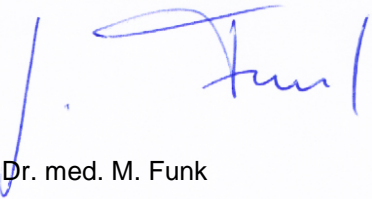
<b>Menschliche Keimzellen</b>	<b>Empfohlene Maßnahmen für Deutschland (derzeit wurde in Deutschland eine autochthone Zikavirus-Infektion durch sexuelle Übertragung gemeldet; Stand 23.05.2016) [13]</b>
Sperma	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 6-monatige Rückstellung von Spendern mit einer nachgewiesenen Zikavirusinfektion, 8-wöchige Rückstellung von Spendern nach der Rückkehr des Spenders aus einem Zikavirus-Endemiegebiet</li> </ul> <p><i>alternativ</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Negatives Ergebnis bei der Untersuchung des Spermas mit einem ZIKV-NAT-Test</li> </ul> <p><i>alternativ</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Negatives Spender-Screening mit einem validierten serologischen Test (ZIKV-IgM/IgG- Antikörpertest) frühestens vier Wochen nach der Rückkehr des Spenders aus einem Zikavirus-Endemiegebiet</li> </ul>

Die Empfehlungen des PEI entsprechen im Wesentlichen den Empfehlungen des European Centre for Disease Prevention, die auf der ECDC-Homepage veröffentlicht wurden [22].

Aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse bzw. bei einer weiteren Ausbreitung des Zikavirus kann eine Modifizierung der aktuellen Empfehlungen sowie eine verbindliche Anordnung von arzneimittelrechtlicher Maßnahmen jeder Zeit notwendig werden.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag



Prof. Dr. med. M. Funk

Referat Pharmakovigilanz II  
Abteilung Sicherheit von Arzneimitteln und Medizinprodukten

## Literatur

- [1]. [http://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/infektionskrankheiten/article/912608/neue-meldepflicht-seit-mai-12-zika-faelle-deutschland-registriert.html?cm\\_mmc=Newsletter\\_-\\_Telegramm-C\\_-\\_20160601\\_-\\_Infektionen](http://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/infektionskrankheiten/article/912608/neue-meldepflicht-seit-mai-12-zika-faelle-deutschland-registriert.html?cm_mmc=Newsletter_-_Telegramm-C_-_20160601_-_Infektionen)
- [2] <http://www.cdc.gov/zika/geo/>
- [3]. ([http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/zika\\_virus\\_infection/zika-outbreak/Pages/Zika-countries-with-transmission.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/zika_virus_infection/zika-outbreak/Pages/Zika-countries-with-transmission.aspx))
- [4] Hamel R, Dejarnac O, Wichit S, et al. Biology of Zika Virus Infection in Human Skin Cells. *J Virol.* 2015; 89 (17): 8880 – 96.
- [5] ECDC RAPID RISK ASSESSMENT: Zika virus disease epidemic: potential association with microcephaly and Guillain–Barré syndrome. Third update, 23 February 2016.  
<http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/zika-virus-rapid-risk-assessment-23-february-2016.pdf>
- [6] 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](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=1218&Itemid=2291)
- [7] 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>.
- [8]: 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/>.



[9] 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>

[10] 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.

[11] 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.

[12] 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 May; 17(5):880-2.

[13] Robert Koch Institut. Epidemiologisches Bulletin. 23. Mai 2016/Nr.20. DOI 10.17886/EpiBull-2016-033 (Seite 179-182)  
[https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2016/Ausgaben/20\\_16.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2016/Ausgaben/20_16.pdf?__blob=publicationFile)

[14]: 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).

[15] D'Ortenzio E, Matheron S, de Lamballerie X, Hubert B, Piorowski G, Maquart M, et al. Evidence of Sexual Transmission of Zika Virus. *N Engl J Med.* Epub 2016 Apr 13.

[16] European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: Zika virus epidemic in the Americas: potential association with microcephaly and Guillain-Barré syndrome (first update). 21 January 2016 ECDC; 2016. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/rapid-risk-assessment-zika-virus-first-update-jan-2016.pdf>

[17] <https://www.cdc.gov/zika/pdfs/denvchikvzika-testing-algorithm.pdf>

[18]. Altona diagnostics. RealStar® Zika Virus RT-PCR Kit [Internet]. 2016. Available from: <http://www.altona-diagnostics.com/realstar-zika-virus-rt-pcr-kit-354.html>.

[19] <http://www.pei.de/DE/home/de-node.html>

[20]. <http://www.pei.de/EN/information/license-applicants/standard-and-referencematerials/who/zika-virus-rna/zika-node.html>

[21] <http://www.euroimmun.com/produkte/indikationen/infektions-serologie/zika-viren.html>

[22]. [http://ecdc.europa.eu/en/publications/\\_layouts/forms/Publication\\_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=1527](http://ecdc.europa.eu/en/publications/_layouts/forms/Publication_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=1527)