

Paul-Ehrlich-Institut Postfach 63207 Langen

**An alle Inhaber einer Zulassung von
zellulären Blut- und Stammzellzubereitungen
und therapeutischem Frischplasma
(gefrorenes Frischplasma GFP und
lyophilisiertes Plasma aus Einzelspenden)**

Prof. Dr. med. Markus Funk
Fachgebietsleiter Pharmakovigilanz II

Telefon / Phone 0+49 (0) 6103 77 3116
Fax +49 (0) 6103 77 1268
E-Mail pharmakovigilanz2@pei.de

30. Mai 2019

Abwehr von Arzneimittelrisiken
Stufenplan Stufe I: wissenschaftlicher Informationsaustausch

**Einführung Risiko- minimierender Maßnahmen zur Prävention von West-Nil-Virus-
Übertragungen durch Blut- und Stammzellzubereitungen in Deutschland**

Sehr geehrte Damen und Herren,

in den vergangenen Jahren wurde eine zunehmende Anzahl von West-Nil-Virus (WNV)-Infektionen beim Menschen im Mittelmeerraum (Israel, Italien, Griechenland und Nordafrika) sowie in Rumänien, Ungarn, Russland und einigen Zentralasiatischen Staaten gemeldet. Die Infektionen werden sowohl von WNV der Linie 1 wie auch der Linie 2 hervorgerufen. Die meisten WNV-Infektionen (ca. 80%) verlaufen beim Menschen asymptomatisch. Bei etwa 20% der Infizierten kommt es nach einer Inkubationszeit von 2–14 Tagen zu einer selbst-limitierenden fieberhaften Erkrankung mit Symptomen eines grippalen Infekts (Unwohlsein, Kopf- und Muskelschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, etc.). Bei weniger als einem Prozent der Infizierten treten neurologische Symptome auf (Meningitis, Enzephalitis, Parese etc.) [DeBiasi RL 2011]. Dies betrifft insbesondere ältere Patienten (> 70 Jahre) sowie Patienten mit einer Immunschwäche. In dieser Gruppe kam es bei 4% bis 14% zu tödlichen Verläufen der Infektion [Lindsey NP 2010].

In einzelnen Regionen Südeuropas erfolgt daher bereits eine regionale und saisonale Überwachung (Surveillance) [Gossner CM 2017, Riccardo et al. 2018]. Das European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) dokumentiert die Meldungen der europäischen Länder auf seiner Internetseite [ECDC.europa.eu] und benennt einzelne europäische Regionen, u. a. in Griechenland, Rumänien, Österreich und Italien, in denen es zu einer Häufung autochthoner WNV-Neuinfektionen gekommen ist. Definierte Regionen in Italien, Griechenland und Österreich werden somit als Endemiegebiete eingestuft [Chaskopoulou A 2016, Aberle SW 2018]. Zusammen mit



dem Auftreten von erworbenen (autochthonen) WNV-Infektionen wurden auch einzelne virämische Blutspenden nachgewiesen [Kolodziejek J 2018, Pupella S 2013, Politis C 2016]. Aus den Erfahrungen mit WNV in Nordamerika sind Übertragungen durch Bluttransfusionen bekannt. So wurden von den Einrichtungen der American Blood Centers 23 transfusionsvermittelte WNV-Infektionen für das Jahr 2002 gemeldet. Die Blutkomponenten stammten von Spendern, die zum Zeitpunkt der Blutspende keine Krankheitssymptome aufwiesen [Tobler LM 2005]. Infolgedessen wurde in den Vereinigten Staaten Ende Juni 2003 die Minipool-Testung auf WNV-Genom für das Screening von Blut- und Plasmaspenden eingeführt [Stramer SL 2005].

In Gremien der Europäischen Kommission und des ECDC wird eine intensive Diskussion über das aktuelle Gefährdungspotential und die Einführung präventiver Maßnahmen zur Risikominimierung von West-Nil-Virus-Übertragungen durch Blutkomponenten geführt.

Da es nicht auszuschließen ist, dass das West-Nil-Virus auch in Deutschland endemisch wird, sollten auch hier rechtzeitig Maßnahmen zur Aufrechterhaltung der Blutsicherheit diskutiert werden. Das Paul-Ehrlich-Institut möchte daher mit Ihnen in einen Informationsaustausch treten.

Aktueller Kenntnisstand zu Deutschland

Bislang sind in Deutschland (Stand Mai 2019) keine autochthonen, durch Mücken übertragenen Fälle von WNV-Infektionen beim Menschen bekannt geworden. Daher kann derzeit das Risiko als gering angesehen werden [AK Blut 2018]. Seit Mai 2016 wurde die Labormeldepflicht gemäß §7 IfSG auf alle Arbovirus-Nachweise ausgedehnt. Der direkte und indirekte Nachweis einer WNV-Infektion beim Menschen an das Gesundheitsamt ist demnach namentlich meldepflichtig, sobald der Nachweis auf eine akute Infektion (z.B. WNV-RNA-Nachweis) vorliegt.

Ein Screening von Blutspendern, die aus WNV-Endemiegebieten zurückgekehrt sind, erfolgt bereits routinemäßig in einzelnen Blutspendeeinrichtungen. Auf freiwilliger Basis wurde zudem in den Monaten Juni bis Dezember alle Spender, unabhängig von einem Aufenthalt in WNV-Endemiegebieten, auf das Vorliegen von WNV-Genom untersucht. In diesen Einrichtungen wurden seit von 2014 bis 2018 insgesamt 267.839 Untersuchungen durchgeführt. In keinem Fall konnte bisher eine in Deutschland erworbene WNV-Infektion nachgewiesen werden [AK- Blut 2018].

Präventive Maßnahmen

Als Präventivmaßnahmen bieten sich neben der zeitlich befristeten Spenderrückstellung nach Aufenthalt in Endemiegebieten (PEI Bescheide vom 02. September 2003 und 07. März 2014) die gezielte Spendertestung oder der Einsatz einer geeigneten Methode zur Pathogen-Reduktion an.

Zur genaueren Festlegung der europäischen und außereuropäischen Inzidenzgebiete hat das PEI eine Spenderrückstellungsdatenbank etabliert, die quartalsweise aktualisiert wird. Die Spenderrückstellung kann somit auf die Regionen beschränkt werden, aus denen mindestens eine autochthone WNV-Neuinfektion gemeldet und bestätigt wurde. Die Ausweitung der Spenderrückstellung auf Deutschland wäre nach Einschätzung des PEI jedoch nur dann möglich,

wenn die Ausbreitung des West-Nil-Virus auf wenige, eindeutig definierbare Gebiete beschränkt bliebe. Bei einer großflächigen Ausbreitung, wäre dieses Vorgehen nicht praktikabel und würde zu einem Versorgungseingpass während der WNV-Saison führen.

Als zweite mögliche Maßnahme ist die generelle Spendertestung zu diskutieren, die in mehreren Ländern bereits eingeführt wurde. Dies müsste mit einer geeigneten WNV-NAT-Testung erfolgen, da Antikörpersuchtests wegen der beobachteten Kreuzreaktivitäten und der virämischen Fensterphase ungeeignet sind.

Bei der Einführung einer NAT-Testung müsste darauf geachtet werden, dass der verwendete Suchtest die bekannten WNV-Sequenzen erfasst (WNV Linie 1 und Linie 2 sowie deren Subgruppen). Weiterhin sollten alle bekannten Varianten mit vergleichbarer Sensitivität und Spezifität detektiert werden. Trotz der Einführung der NAT-Testung kam es in den USA bei einzelnen Fällen zu WNV-Transmissionen durch Spenden, die eine niedrige Viruskonzentration aufwiesen [Busch MP 2005; CDC, 2007]. Entsprechend den Erfahrungen aus den USA und Kanada [Stramer SL 2005; Zou S 2010; Cameron C 2005; Vamvakas EC 2006] sollte die Größe der untersuchten Minipools von der Sensitivität des eingesetzten NAT-Tests abhängen und auf unter zwanzig Spender beschränkt bleiben. Hierbei wäre die zuverlässige Erkennung einer WNV-RNA-Konzentration von mindestens 250 Kopien/mL, bezogen auf die Einzelspende zu gewährleisten. Eine Festlegung der Nachweisgrenze in International Units (IU) pro ml wird durch das PEI erfolgen, sobald die WHO das in der Entwicklung befindliche Referenzmaterial bestätigt hat.

Die Einführung einer Pathogen-Reduktion könnte erwogen werden, würde sich derzeit jedoch auf die Herstellung von Thrombozyten- und ggf. Plasmapräparaten beschränken. Eine Pathogen-Reduktion bei Erythrozyten-Konzentraten oder Vollblutspenden wird zwar in klinischen Studien erprobt, ist aber routinemäßig noch nicht verfügbar. Je nach Verfahren ist für das West-Nil-Virus mit einer Reduktion von 3,5 bis >6,0 log zu rechnen. Im Rahmen des Ausbruchs einer Chikungunya-Virus-Epidemie wurden bereits Erfahrungen mit dem Einsatz von Pathogen-Reduktionsverfahren bei der Herstellung von Thrombozytenkonzentraten auf La Réunion und in Süditalien gesammelt [Rasonglès P 2009, Pierelli L 2018].

Informationsaustausch

Auf der Basis dieses vom PEI durchgeführten Informationsaustausches soll sowohl die Notwendigkeit wie auch die Durchführbarkeit möglicher Maßnahmen diskutiert werden. Wir bitten Sie daher die folgenden Fragen (siehe Anlage 1) bis zum 30.06.2019 zu beantworten.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag


Fachgebietsleiter Pharmakovigilanz II, Paul-Ehrlich-Institut

Literatur

- AK – Blut West-Nil-Virus – Ergänzung 2018.** Bundesgesundheitsbl 2019 · 62:516–518.
https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/AK_Blut/Stellungnahmen/download/West_Nile_Virus_2018.pdf?__blob=publicationFile
- Busch MP, Caglioti S, Robertson EF et al.** (2005) Screening the blood supply for West Nile virus RNA by nucleic acid amplification testing. *N Engl J Med* 353:460–467
- Cameron C, Reeves J, Antonishyn N et al.** (2005) West Nile virus in Canadian blood donors *Transfusion* 45:487–491
- CDC, Centers for Disease Control and Prevention** (2007) West Nile virus transmission through blood transfusion—South Dakota, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 56:76–79
- Chaskopoulou A, L'Ambert G, Petric D, Bellini R, Zgomba M, Groen TA, Marrama L, Bicout DJ.** Ecology of West Nile virus across four European countries: review of weather profiles, vector population dynamics and vector control response. *Parasites & Vectors* (2016) 9:482
- DeBiasi RL** (2011) West Nile virus neuroinvasive disease. *Curr Infect Dis Rep* 13:350–359
- ECDC:** <https://ecdc.europa.eu/en/west-nile-fever/facts/factsheet-about-west-nile-fever>
- Gossner CM, Marrama L, Carson M, Allerberger F, Calistri P, Dilaveris D, Lecollinet S, Morgan D, Nowotny N, Paty MC, Pervanidou D, Rizzo C, Roberts H, Schmoll F, WVan Bortel, Gervelmeyer A.** West Nile virus surveillance in Europe: moving towards an integrated animal-human-vector approach. *Eurosurveill* 2017; 22(18)
- Riccardo F, Monaco F, Bella A, Savini G, Russo F, Cagarelli R, Dottori M, Rizzo C, Venturi, Di Luca M, Pupella S, Lombardini L, Pezzotti P, Parodi P, Maraglino F, Costa AN, Liembruno GM, Rezza G, the working group. An early start of West Nile virus seasonal transmission: the added value of One Health surveillance in detecting early circulation and triggering timely response in Italy, June to July 2018. *Euro Surveill.* 2018;23(32)
- Kolodziejek J, Jungbauer C, Aberle SW, Allerberger F, Bagó Z, Jeremy, Camp JV, Dimmel K, de Heus P, Kolodziejek M, Schiefer P, Seidel B, Stiasny K, Nowotny N.** Integrated analysis of human-animal-vector surveillance: West Nile virus infections in Austria, 2015–2016. *Emerging Microbes & Infections* 2018; 7: 25.
- Lindsey NP, Staples JE, Lehman JA, Fischer M** (2010) Surveillance for human West Nile virus disease – United States, 1999–2008. *MMWR Surveill Summ* 59:1–17
- Pierelli L, Vacca M, Zini G, Maresca M, Menichella G, Santinelli S, Stigliano MA, Mandarello G, Gasbarri R, Vaglio S.** Emergency response of four transfusion centers during the last Chikungunya outbreak in Italy. *Transfusion* 2018 Dec;58(12):3027-3030.
- Politis C, Parara M, Kremastinou J, Hasapopoulou E, Iniotaki A, Siorenta A, Richardson C, Papa A, Kavallierou L, Asariotou M, Katsarou O, Mougou A, Dadiotis L, Alexandropoulou Z, Megalou A, Magoula E, Papadopoulou M, Pervanidou D, Baka A, Hadjichristodoulou C.** Associations of ABO, D, and Lewis blood groups and HLA Class I and Class II alleles with West Nile virus Lineage 2 disease outcome in Greece, 2010 to 2013. *Transfusion.* 2016 Aug; 56(8):2115-21
- Pupella S, Pisani G, Cristiano K, Catalano L and Grazzini G.** West Nile virus in the transfusion setting with a special focus on Italian preventive measures adopted in 2008–2012 and their impact on blood safety. *Blood Transfusion* 2013 Oct; 11(4): 563–574.
- Rasonglès P, Angelini-Tibert MF, Simon P, Currie C, Isola H, Kientz D, Slaedts M, Jacquet M, Sundin D, Lin L, Corash L, Cazenave JP.** Transfusion of platelet components prepared with photochemical pathogen inactivation treatment during a Chikungunya virus epidemic in Ile de La Réunion. *Transfusion* 2009 Jun; 49(6):1083-91.
- Robert Koch-Institut** (2018) Aktualisierung West-Nil-Virus-Infektionen in Deutschland. *Epid Bull* Verfügbar unter https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2018/Ausgaben/39_18.pdf?__blob=publicationFile Zugegriffen 09.01.2019
- Stramer SL, Fang CT, Foster GA, Wagner AG, Brodsky JP, Dodd RY** (2005) West Nile virus among blood donors in the United States, 2003 and 2004. *N Engl J Med* 353:451–459
- Tobler LH, Bianco C, Glynn SA et al.;** NHLBI Retrovirus Epidemiology Study (REDS) (2005). Detection of West Nile virus RNA and antibody in frozen plasma components from a voluntary market withdrawal during the 2002 peak epidemic *Transfusion* 45:480–486
- Vamvakas EC, Kleinman S, Hume H, Sher GD** (2006) The development of West Nile virus safety policies by Canadian blood services: guiding principles and a comparison between Canada and the United States. *Transfus Med Rev* 20:97–109
- Zou S, Foster GA, Dodd RY, Petersen LR, Stramer SL** (2010) West Nile fever characteristics among viremic persons identified through blood donor screening. *J Infect Dis* 202:1354–1361