

Paul-Ehrlich-Institut Postfach 63207 Langen

An alle pharmazeutischen Unternehmer von
nicht pathogen-inaktivierte Blutkomponenten
und gefrorenem Frischplasma

Der Präsident

Ansprechpartner/in: Prof. Dr. Funk
Telefon: +49 (0) 6103 77-3115
Fax: +49 (0) 6103 77-1268
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 Stufe 2 Anordnung der Rückstellung von Blutspendern zur Verhinderung einer möglichen Übertragung von Zika-Virus durch nicht pathogen-inaktivierte Blutkomponenten und gefrorenes Frischplasma

Sehr geehrte Damen und Herren,

nach schriftlicher Anhörung des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) vom 08.02.2016 ergeht an die pharmazeutischen Unternehmer, die nicht pathogen-inaktivierte zelluläre Blutkomponenten und gefrorenes Frischplasma in den Verkehr bringen, folgender

Bescheid:

1. Bei der Herstellung von Vollblut, zellulären Blutkomponenten und gefrorenem Frischplasma, die keinem Verfahren zur Virusinaktivierung unterworfen wurden, darf kein Ausgangsmaterial aus Spenden verwendet werden, deren Spender sich in den letzten vier Wochen vor der Blut- oder Plasmaspende in einem Risiko-Endemiegebiet für Zika-Viren aufgehalten haben.

Diese Gebiete umfassen 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, Panama, Nicaragua, Paraguay, Saint Martin, Surinam, Amerikanische Jungferninseln und Venezuela), die Karibik sowie die Inseln im Pazifischen Ozean mit Amerikanisch-Samoa und Samoa sowie Afrika mit der Inselgruppe der Kapverden.

2. Eine Entscheidung über die Kosten ergeht durch gesonderten Bescheid.



Begründung:

Die Auflage beruht auf den Bestimmungen von § 28 Abs. 3 c Satz 1 Nr. 1 des Arzneimittelgesetzes (AMG).

Danach kann das PEI, soweit es zur Risikovorsorge geboten ist, bei den o. g. Arzneimitteln durch Auflage anordnen, dass bei ihrer Herstellung und Kontrolle bestimmte Anforderungen eingehalten und bestimmte Maßnahmen und Verfahren angewendet werden.

Die Auflage ist geboten, um dem Risiko der Übertragung des Erregers von Zika-Fieber (Zika-Virus) durch die Transfusion der o. g. Arzneimittel vorzubeugen.

Zu der beabsichtigten Maßnahme wurden die pharmazeutischen Unternehmer mit Schreiben vom 08.02.2016 angehört. Es wurden keine Einwände erhoben. Von den pharmazeutischen Unternehmern, die eine Stellungnahme abgegeben haben, hat die Mehrheit mitgeteilt, dass sie die Maßnahme bereits umgesetzt haben.

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) werden Übertragungen berichtet [1,2].

Das Virus wurde erstmals 1947 aus Affen aus dem 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 dann in anderen Inselstaaten im pazifischen Raum wie Französisch-Polynesien beobachtet.

Im Jahr 2015 wurden Zika-Virus-Infektionen – ebenfalls mit dem asiatischen Genotyp - beim Menschen erstmalig auch in Brasilien beschrieben.

In der zweiten Jahreshälfte 2015 wurden dann zunehmend auch Infektionen in Kolumbien, Venezuela und aus Ländern Mittelamerikas berichtet.

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 infektiösen Mückenstich auf, der gesamte Krankheitsverlauf dauert etwa 1 Woche. Eine stationäre Therapie im Krankenhaus ist meistens nicht erforderlich. Ein großer Teil der Infektionen verläuft klinisch inapparent. Todesfälle im Zusammenhang mit bestätigten Zika-Infektionen wurden nur sehr vereinzelt bei Personen mit vorbeste-

henden schweren Grunderkrankungen berichtet. Ein Auftreten eines postinfektiösen Guillain-Barré-Syndroms kann nicht ausgeschlossen werden.

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 in Kontakt kommen.

Diese Hypothese stützt sich auf die Beobachtung, dass im Verlauf der aktuellen Zika-Epidemie in Teilen von Brasilien eine Häufung von Schädel-/Hirn-Fehlbildungen bei Föten und Neugeborenen auftrat, sowie eine insgesamt im Vergleich zu den Vorjahren deutliche Zunahme von Mikroenzephalie bei Neugeborenen in den von der Epidemie betroffenen Bundesstaaten beobachtet wurde.

Zika-Virus-RNA wurde aus dem Fruchtwasser von 2 Frauen isoliert, deren Föten im 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].

Während der Zika-Virusepidemie 2013 in Französisch-Polynesien wurde bereits auf das Risiko einer Übertragung durch Blutkomponenten hingewiesen [4]. Im Dezember 2015 wurde in einem Online-Portal ein Fall von transfusionsassoziierte Übertragung einer Zika-Virusinfektion aus der Blutbank des Universitätsklinikums Sao Paulo in Brasilien beschrieben. Der Übertragungsweg wurde durch Virusisolation und Sequenzierung gesichert. Der Empfänger wurde durch einen Spender infiziert, der zum Zeitpunkt der Spende keinerlei Symptome zeigte, wohl aber drei Tage später symptomatisch wurde. Spender und Empfänger erholten sich von der Erkrankung [5].

Um auszuschließen, dass aus einem Endemiegebiet kommende infizierte, aber noch symptomfreie Personen bzw. Personen mit nur milden Symptomen infektiöses Blut spenden, ist daher aus Sicht des PEI die beabsichtigte Maßnahme geboten. Dabei wird ein Zeitraum von vier Wochen nach Rückkehr aus dem Endemiegebiet für erforderlich gehalten, um auch überdurchschnittlich lange Inkubationszeiten zu erfassen. Die Dynamik der Situation erfordert es weiterhin, dass sich die verantwortlichen Inhaber der Zulassung regelmäßig auf der WHO/CDC Internetseite (z.B. <http://www.cdc.gov/zika/geo/>) über die aktuelle Entwicklung informieren und ggf. eigenverantwortliche Maßnahmen ergreifen.

Rechtsbehelfsbelehrung:

Dieser Verwaltungsakt gilt zwei Wochen nach Veröffentlichung im Bundesanzeiger als bekannt gegeben.

Gegen diesen Bescheid kann innerhalb eines Monats nach diesem Zeitpunkt Widerspruch erhoben werden. Der Widerspruch ist beim Paul-Ehrlich-Institut, Bundesamt für Sera und

Impfstoffe, Paul-Ehrlich-Straße 51-59, 63225 Langen, schriftlich oder zur Niederschrift zu erheben.

Hinweis:

Die Umsetzung der Anordnung ist dem Paul-Ehrlich-Institut durch Änderungsanzeige gemäß § 29 Abs. 1 Satz 1 Arzneimittelgesetz (AMG) unverzüglich mitzuteilen.

Falls der pharmazeutische Unternehmer eine Spenden-Stammdokumentation eingereicht hat (vgl. Bundesanzeiger Nr. 187 vom 06.10.2001, S. 21361) und diese vom Paul-Ehrlich-Institut bestätigt wurde, kann die Änderungsanzeige für diese Stammdokumentation erfolgen.

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, Brout 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] Herriman, Richard: Transfusion-associated Zika virus reported in Brazil, *Outbreak News Today, Latin America and the Caribbean*
<http://www.outbreaknewstoday.com/transfusion-associated-zika-virus-reported-in-brazil>