



Paul-Ehrlich-Institut Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel

Bekanntmachung über die Zulassung von Arzneimitteln Abwehr von Arzneimittelrisiken Stufe 2 – Verminderung des Risikos von Zika-Virus-Infektionen durch nicht pathogen-inaktivierte Blutkomponenten und gefrorenes Frischplasma – (Bescheid über die Anordnung der Spenderrückstellung von Personen, die sich in den letzten vier Wochen in einem Zika-Endemiegebiet aufgehalten haben)

Vom 23. September 2016

Nach schriftlicher Anhörung des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) vom 17. August 2016 wird der Bescheid des PEI vom 3. März 2016 gegenüber den pharmazeutischen Unternehmern, die nicht pathogen-inaktivierte zelluläre Blutkomponenten und gefrorenes Frischplasma in den Verkehr bringen, im Tenor und in der Begründung ergänzt und lautet somit wie folgt:

Bescheid

Der Bescheid des PEI vom 3. März 2016 wird ergänzt und wie folgt neu gefasst:

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, die Inseln im Pazifischen Ozean mit Amerikanisch-Samoa und Samoa, Afrika mit der Inselgruppe der Kapverden sowie zusätzlich den Bundesstaat Florida in den USA.

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

Begründung:

Die Auflage beruht auf den Bestimmungen von § 28 Absatz 3 c Satz 1 Nummer 1 des Arzneimittelgesetzes (AMG). Danach kann das PEI, soweit es zur Risikovorsorge geboten ist, bei den oben genannten 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 Zikafieber (Zikavirus) durch die Transfusion der oben genannten Arzneimittel vorzubeugen.

Bereits durch Bescheid vom 3. März 2016 wurde die Notwendigkeit der Rückstellung von Spendern aus Endemiegebieten für Zikavirus ausführlich dargelegt. Auf die Begründung im Bescheid vom 3. März 2016 wird daher Bezug genommen.

Das Zikavirus 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. Das Virus wurde erstmals im Jahr 1947 aus Affen aus dem Zika-Urwald in Uganda isoliert. Der erste Ausbruch des Virus außerhalb von Afrika und Asien wurde im Jahr 2007 in Mikronesien im Nordpazifik dokumentiert und darauf folgend dann in anderen Inselstaaten im pazifischen Raum wie Französisch-Polynesien beobachtet. Im Jahr 2015 wurden Zikavirusinfektionen – 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 Zikavirusinfektion 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 drei bis zwölf Tagen (im Mittel nach drei bis sieben Tagen) nach einem infektiösen Mückenstich auf, der gesamte Krankheitsverlauf dauert etwa eine 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 vorbestehenden schweren Grunderkrankungen berichtet.



Darüber hinaus ist von einem Zusammenhang zwischen Zikavirusinfektion und Guillain-Barré-Syndrom auszugehen. Eine Fall-Kontroll-Studie in Französisch-Polynesien weist darauf hin, dass ein postinfektiöses Guillain-Barré-Syndrom (GBS) durch eine Zikavirusinfektion ausgelöst werden kann. Außerdem wurde in 14 Ländern und Gebieten weltweit eine erhöhte Inzidenz des GBS und/oder eine Bestätigung einer Zikavirusinfektion bei Patienten mit GBS berichtet. In allen Ländern, in denen eine erhöhte Inzidenz des GBS berichtet wurde, wurde der Krankheitsausbruch durch das Zikavirus des asiatischen Stamms verursacht.

Es besteht mittlerweile Konsens, dass das Zikavirus zu Schädel-Hirn-Fehlbildungen (z. B. Mikrozephalie) bei Föten führen kann, wenn sich schwangere Frauen infizieren. Klinische Studien werden von *In-vitro*-Studien mit humanen kortikalen neuronalen Progenitorzellen sowie *In-vivo*-Studien in Mäusen gestützt, die gezeigt haben, dass Zikavirus die Plazenta passieren und über die Infektion neuronaler Progenitorzellen eine Mikrozephalie verursachen kann. Die Häufigkeit einer Übertragung über die Plazenta sowie mögliche zusätzliche Risikofaktoren sind derzeit noch unbekannt. Es gibt jedoch zunehmend Hinweise, dass das Risiko für ZNS-Fehlbildungen und Mikrozephalie mit dem Gestationsalter assoziiert und bei einer Infektion im ersten und zweiten Trimester der Schwangerschaft erhöht ist.

Neben der Mikrozephalie werden weitere kongenitale Schäden wie zum Beispiel bilaterale makuläre und peri-makuläre Läsionen und Veränderungen des *Nervus opticus* sowie Gelenkkontrakturen (Arthrogryposis) berichtet. Zikavirus wurde mittels RT-PCR im Blut gesunder Spender in Französisch-Polynesien festgestellt und kann durch Bluttransfusion übertragen werden. In zwei dieser Fälle wurde die Übertragung durch Abgleich der Sequenzanalyse des Zikavirusgenoms zwischen Spender und Empfänger bestätigt.

Das PEI hatte bereits mit E-Mail vom 1. August 2016 empfohlen, die weitere Entwicklung, gegebenenfalls auch eine weitere Ausbreitung von Zikavirusinfektionen in den Südstaaten der USA, aufmerksam zu beobachten und, soweit erforderlich, eigenverantwortlich die Spenderrückstellung anzupassen.

Inzwischen gibt es zwei Gebiete im Bezirk Miami-Dade, in denen Zikavirus aktiv durch Mücken übertragen wird. Außerdem wurden in mehreren Bezirken (z. Zt. Miami-Dade, Broward, Palm-Beach, Pinellas) Fälle einer nicht reise-assoziierten Zikavirusinfektion beobachtet, sodass eine fortschreitende räumliche Ausdehnung des Zikavirus in Florida möglich erscheint. Inzwischen gehen die staatlichen Behörden in Florida von 79 mit Zikavirus autochthon erworbenen Infektionen aus (Stand: 16. September 2016).

Aus Gründen der Praktikabilität bei der Eruiung der genauen Aufenthaltsgebiete von potenziellen Blutspendern sowie aufgrund der fortschreitenden räumlichen Ausdehnung des Zikavirus in Florida hält das PEI eine Rückstellung nach Aufenthalt im gesamten US-Bundesstaat Florida für sinnvoll und fachlich gerechtfertigt.

Daher ist die Ergänzung des Bescheids vom 3. März 2016 in Gestalt des oben genannten Tenors geboten, um auszuschließen, dass aus dem Endemiegebiet des Bundesstaates Florida kommende infizierte, aber noch symptomfreie Personen bzw. Personen mit nur milden Symptomen infektiöses Blut spenden. Es soll dem Risiko der Übertragung des Erregers von Zikafieber (Zikavirus) durch die Transfusion der oben genannten Arzneimittel vorgebeugt werden. Dabei wird auch für das Endemiegebiet des Bundesstaates Florida ein Zeitraum von vier Wochen der Rückstellung nach Rückkehr aus dem Bundesstaat Florida für erforderlich gehalten, um auch überdurchschnittlich lange Inkubationszeiten zu erfassen.

Zu dieser Ergänzung des Bescheids vom 3. März 2016 wurden die oben genannten pharmazeutischen Unternehmer mit Schreiben vom 17. August 2016 angehört. Mit Ausnahme eines Inhabers der Zulassung wurden keine Einwände erhoben bzw. zustimmende Stellungnahmen abgegeben. Von den pharmazeutischen Unternehmern, die eine Stellungnahme abgegeben haben, hat die Mehrheit mitgeteilt, dass sie die beabsichtigte Maßnahme bereits umgesetzt haben.

Von Seiten eines Zulassungsinhabers wurde angeregt, dass die Blutspendedienste in Eigenverantwortung regelmäßig Zikavirus-Risikogebiete aktualisieren, sodass ein gesonderter Bescheid bezüglich der Ausweitung der Endemiegebiete auf Florida (USA) nicht erforderlich sei. Weiterhin schlug dieser Zulassungsinhaber vor, ausschließlich die Gebiete in Florida, in denen autochthone Übertragungen durch die CDC bestätigt wurden, bei der Spenderrückstellung zu berücksichtigen. Begründet wurde der Vorschlag mit der Vermeidung von verzichtbaren Rückstellungen zur Gewährleistung der Versorgungssicherheit.

Das PEI folgt den beiden Vorschlägen des Zulassungsinhabers aus folgenden Gründen nicht:

1. Die Eruiung der genauen Aufenthaltsgebiete von potenziellen Blutspendern ist mitunter schwierig, da nicht sichergestellt ist, dass die Blutspender genaue Kenntnis über den Namen des Bezirks bzw. der verschiedenen Bezirke haben, in dem/denen sie sich aufhalten haben. Hinzu kommt die sich zeigende Tendenz einer fortschreitenden räumlichen Ausdehnung des Zikavirus im Bundesstaat Florida.
2. Ein signifikanter Rückgang der Spenden, welcher zu einem Versorgungsengpass führen könnten, ist nicht zu erwarten. Denn gemäß der Stufenplananordnung vom 11. April 2014, ergänzt durch die Anordnung vom 22. Januar 2014 zum Ausschluss von Blutspendern zur Verhinderung einer möglichen Übertragung des West-Nil-Virus durch nicht pathogen-inaktivierte Blutkomponenten in Verbindung mit der Stufenplananordnung vom 2. September 2003 (vgl. Bekanntmachung über die Zulassung von Arzneimitteln [Abwehr von Arzneimittelrisiken – Bescheid über die Anordnung des Ausschlusses von Blutspendern zur Verhinderung einer möglichen Übertragung des West-Nil-Virus durch zelluläre Blutprodukte oder gefrorenes Frischplasma] vom 2. September 2003, BAnz. S. 21 665) ist Nordamerika bereits als Risikogebiet definiert und eine vierwöchige Spenderrückstellung im Zeitraum vom 1. Juni bis 30. November muss daher ohnehin erfolgen.



Die Dynamik der Situation erfordert es auch 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 gegebenenfalls 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 Absatz 1 Satz 1 AMG unverzüglich mitzuteilen.

Falls der pharmazeutische Unternehmer eine Spenden-Stammdokumentation eingereicht hat (vgl. Bekanntmachung über die Einführung einer Spenden-Stammdokumentation für frischgefrorenes Humanplasma und zelluläre Humanblutbestandteile vom 19. September 2001, BAz. S. 21 361) und diese vom PEI bestätigt wurde, kann die Änderungsanzeige für diese Stammdokumentation erfolgen.

Langen, den 23. September 2016

N0.05.02.06/0001#0013

Paul-Ehrlich-Institut
Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Prof. Dr. K. Cichutek
