

Paul-Ehrlich-Institut Postfach 63207 Langen

An alle Inhaber einer Zulassung von zellulären Blutzubereitungen und therapeutischen Frischplasmen, sowie Inhaber von Genehmigungen und Zulassungen von Stammzellzubereitungen

nachrichtlich an alle Stufenplanbeteiligte, Verbände, betroffene Behörden, Test-Hersteller

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

20. Dezember 2019

Abwehr von Arzneimittelrisiken

Stufenplan Stufe 2: Anhörung zur Einführung von Maßnahmen, die das Risiko der Übertragung einer in Deutschland erworbenen West-Nil-Virus (WNV)-Infektion durch Blutkomponenten zur Transfusion und durch Stammzellzubereitungen zur hämatopoetischen Rekonstitution minimieren können

Bezug:

1. Wissenschaftlicher Informationsaustausch zur Einführung Risiko-minimierender Maßnahmen zur Prävention von West-Nil-Virus-Übertragungen durch Blut- und Stammzellzubereitungen in Deutschland - Stufenplanverfahren Stufe 1 des Paul-Ehrlich-Institutes vom 30.05.2019
2. Anordnung der Nutzung einer Online-Datenbank des Paul-Ehrlich-Institutes zum Ausschluss von Blutspenden für die Herstellung von Blutzubereitungen von Reisenden nach Rückkehr aus Endemiegebieten vom 31.08.2018
3. Anordnung des Ausschlusses von Blutspendern zur Verhinderung einer möglichen Übertragung des West-Nil-Virus durch nicht pathogen-inaktivierte Blutkomponenten vom 22.01.2014 sowie die Ergänzung zum Bescheid vom 11.04.2014
4. Richtlinie 2014/110/EU bezüglich der Rückstellungskriterien für Fremdblutspender

Sehr geehrte Damen und Herren,

das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) beabsichtigt, in Ergänzung der im Betreff genannten Bescheide, folgende Auflagen anzuordnen:

1. Die Auflagen gelten für die unter 2. und 3. benannten Arzneimittel, soweit die Spenden von Personen stammen, die sich in der Zeit vom 01. Juni bis 30. November an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen in einem Zeitraum von vier Wochen vor der Spende in einem WNV-Endemie-Gebiet in Deutschland aufgehalten haben. Diese WNV-Endemiegebiete werden in der Datenbank des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI- Data Base



Emerging Infections, <https://pei-dabei.de/fmi/webd/live>, Bescheid vom 31.08.2018 und Ergänzung vom 05.04.2019) ausgewiesen.

2. Zelluläre Blutkomponenten und quarantänegelagerte therapeutische Plasmen, die ohne ein geeignetes Verfahren zur Inaktivierung von WNV hergestellt wurden sowie allogene, nicht für einen bestimmten Empfänger hergestellte Stammzellpräparate für die hämatopoetische Rekonstitution aus Nabelschnurblut, die nach dem 31.05.2020 in den Verkehr gebracht werden, müssen aus Spenden hergestellt sein, bei denen eine Testung mit einer geeigneten Nukleinsäure-Amplifikationstechnik (NAT) ein negatives Ergebnis für den Genomnachweis von WNV erbracht hat.
3. Stammzellpräparate für die hämatopoetische Rekonstitution aus peripherem Blut oder aus Knochenmark, sowie autologe und allogene, für einen bestimmten Empfänger hergestellte Präparate aus Nabelschnurblut, die nach dem 31.05.2020 in den Verkehr gebracht werden, müssen aus Spenden hergestellt sein, die mit einer geeigneten NAT auf WNV-Genome getestet worden sind. Das Ergebnis der Testung ist der anwendenden ärztlichen Person zur Entscheidung über eine Anwendung nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung mitzuteilen.
4. Die verwendete Testmethode muss so ausgelegt sein, dass eine WNV-RNA-Konzentration von 250 Kopien/ml, bezogen auf die Einzelblutspende, verlässlich erkannt wird. Für die Festlegung der Nachweisgrenze in Kopien/ml haben sich bei verschiedenen Testherstellern das Referenzreagenz der kanadischen Gesundheitsbehörde oder daran kalibrierte Materialien bewährt. Dieses Referenzmaterial repräsentiert WNV der Linie 1. Der NAT-Test muss so ausgelegt sein, dass WNV der Linie 2 gleichermaßen erfasst wird.
5. Bei der NAT-Methode muss ein CE-markierter Screeningtest oder ein Test verwendet werden, der nach den CPMP-Leitfäden "Note for Guidance on Validation of Analytical Procedures: Methodology" (CPMP/ICH/281/95) und "Note for Guidance on Validation of Analytical Methods: Definitions and Terminology" (CPMP/ICH/ 381/95) validiert worden ist.
6. Soweit die unter 2. bis 5. bezeichnete Testung nicht durchgeführt wird, sind Personen, die sich in der Zeit vom 01. Juni bis 30. November an mindestens 2 aufeinander folgenden Tagen in einem WNV-Endemiegebiet in Deutschland aufgehalten haben, für einen Zeitraum von 4 Wochen von Stammzell-, Blut- und Plasmaspenden zurückzustellen.
7. Die mit Bescheiden vom 02.09.2003, 25.05.2004, 22.01.2014 und 11.04.2014 getroffenen Maßnahmen bleiben hiervon unberührt.

Begründung:

Die Auflage beruht auf § 28 Abs. 3c Satz 1 Nr. 1 und Nr. 2 Arzneimittelgesetz (AMG).

Danach kann das PEI, soweit dies 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 sowie Unterlagen über die Validierung vorgelegt werden.

Die oben genannten Auflagen zur Risikominimierung für die betroffenen Arzneimittel sind geboten, um der Gefahr einer WNV-Übertragung bei deren Anwendung vorzubeugen. Die Erfüllung der Auflagen ist durch die Einreichung von Unterlagen, insbesondere zur Validierung, zu belegen.

Im Informationsaustausch vom 31.05.2019 hat das PEI auf die Notwendigkeit der Einführung von Risiko-minimierenden Maßnahmen bei der Herstellung der genannten Blutkomponenten hingewiesen. In den vergangenen Jahren wurde eine zunehmende Anzahl von WNV-Infektionen beim Menschen im Mittelmeerraum (Israel, Italien, Griechenland und Nordafrika) sowie in Österreich, 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 F 2018]. Das European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) dokumentiert die Meldungen der europäischen Länder auf seiner Internetseite [<https://www.ecdc.europa.eu/en/west-nile-virus-infection>] und benennt die europäischen Regionen, in denen es zu autochthonen WNV-Neuinfektionen gekommen ist und aktualisiert diese Angaben während der Saison wöchentlich.

Aus den Erfahrungen mit WNV in Nordamerika [Tobler LM 2005]. und Europa [Pisani G 2016] 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 Personen, die zum Zeitpunkt der Blutspende keine Krankheitssymptome aufwiesen. Infolgedessen wurde in den Vereinigten Staaten von dem Amerikanischen Roten Kreuz (ARC) Ende Juni 2003 die Minipool-Testung auf WNV-Genom für das Screening von Blut- und Plasmaspenden eingeführt [Stramer SL 2005]. In den folgenden Jahren wurde bei dem Nachweis von virämischen Blutspenden für definierte Regionen von einer Minipool- zu einer Einzelspenden-Testung gewechselt [Groves JA 2019]. In Europa wurden bis August 2018 in insge-

samt 11 von 28 EU-Ländern autochthone WNV-Infektionen nachgewiesen [Domanovic D 2019]. Nach Angaben eines Expertengremiums wird zur Vermeidung von transfusionsbedingten Infektionen in sechs Ländern eine Einzelspenden-Testung, in zwei Ländern eine Kombination von Einzelspenden-Testung mit einer zeitlich und einer regional begrenzten Spendenunterbrechung, in zwei Ländern eine Spenderrückstellung und in einem Land eine Minipool-NAT-Testung durchgeführt.

Aktueller Kenntnisstand zu Deutschland

Bisher wurden dem Robert-Koch-Institut (RKI, Stand November 2019) acht humane WNV-Infektionen gemeldet. Die Personen hatten sich vor der Erkrankung ausschließlich in Deutschland aufgehalten, so dass eine Übertragung durch einen Mückenstich innerhalb von Deutschland vermutet wurde. Bei vier der acht Fälle konnte eine akute Infektion durch einen WNV-Genomnachweis und bei drei Fällen durch einen WNV-IgG und IgM Nachweis bestätigt werden (persönliche Mitteilung RKI).

Im Rahmen einer WNV-Surveillance wurde von mehreren Blutspendeeinrichtungen in Regionen mit gehäuften WNV-Infektionen bei Tieren (Vögel und Pferde, siehe hierzu auch Anlagen: Graphische Darstellung der Ausbreitung von West-Nil-Infektionen bei Tieren und Menschen in Deutschland und Europa) stichprobenartig ein WNV-NAT-Spendenscreening (Poolgröße: 8 – 19) in den Monaten August und September 2019 durchgeführt. Bei keiner dieser 3500 getesteten Spenden konnte WNV-Genom nachgewiesen werden. In Regionen ohne gehäufte WNV-Infektionen bei Tieren wurde 2019 von zwei Blutspendeeinrichtungen ca. 50.000 Spenden auf WNV untersucht. In allen Fällen waren auch hierbei die WNV-NAT-Testungen negativ.

Präventive Maßnahmen

Als Präventivmaßnahmen bieten sich neben der zeitlich befristeten Rückstellung nach Aufenthalt in WNV-Endemiegebieten (PEI Bescheide vom 02. September 2003 und 22. Januar 2014) die Einführung der WNV-NAT als Suchtest oder der Einsatz einer geeigneten Methode zur Pathogen-Reduktion an.

Zur genaueren Festlegung der europäischen und außereuropäischen Endemiegebiete hat das PEI eine Spenderrückstellungsdatenbank etabliert, die quartalsweise aktualisiert wird. Die Rückstellung von der Spende kann somit auf die Regionen beschränkt werden, aus denen mehr als eine autochthone WNV-Neuinfektion gemeldet und bestätigt wurde. Die Ausweitung der Rückstellung auf Deutschland wäre nach Einschätzung des PEI jedoch nur dann möglich, wenn die Ausbreitung des WNV auf wenige, eindeutig definierbare Gebiete beschränkt bliebe. Die PEI-Datenbank mit Informationen zu WNV-Endemiegebieten für die Spenderrückstellung (<https://pei-dabei.de/fmi/webd/live>) würde dann in der WNV-Saison monatlich aktualisiert werden. Bei einer großflächigen WNV-Ausbreitung, wäre die Maßnahme der Spenderrückstellung hingegen nicht praktikabel und würde zu einem Versorgungsengpass während der WNV-Saison führen.

Als zweite Maßnahme wurde daher in dem Informationsaustausch vom 31.05.2019 die generelle Etablierung eines WNV-Suchtests diskutiert, der bereits in mehreren europäischen Ländern eingeführt wurde. Da Antikörpersuchtests wegen der beobachteten Kreuzreaktivitäten und der virämischen Fensterphase ungeeignet sind, muss das Spendenscreening mit einer geeigneten WNV-NAT-Testung erfolgen.

Bei der Einführung einer NAT-Testung muss darauf geachtet werden, dass der verwendete Suchtest die bekannten WNV-Sequenzen der Linien 1 und 2 sowie deren Subgruppen mit vergleichbarer Sensitivität und Spezifität detektiert. Trotz der frühzeitigen Einführung der NAT-Testung 2003 kam es in den USA bei einzelnen Fällen zu WNV-Transmissionen durch Spenden, die eine niedrige Viruskonzentration aufwiesen [Busch 2005], was ab November 2009 zu einem modifizierten Testalgorithmus führte [FDA 2009, Dodd 2015]. Auch mit einer individuellen NAT-Testung können jedoch nicht alle WNV-Übertragungen durch Blutspenden verhindert werden [Hayes 2019].

Entsprechend den Erfahrungen aus den USA, Kanada, und Italien [Stramer SL 2005; Zou S 2010; Cameron C 2005; Vamvakas EC 2006; Pisani G 2016] ist zu erwarten, dass mit der in Punkt 4 geforderten Nachweisgrenze von mindestens 250 Kopien/ml bezogen auf die Einzelspende, der überwiegende Teil der WNV-positiven Spenden erkannt werden wird. Die italienischen Daten zur WNV-Saison von 2013 zeigen, dass die 16 bestätigten WNV-positiven Blutspenden eine durchschnittliche WNV-RNA-Konzentration von 2300 Kopien/ml aufwiesen. Bei 10 der 16 Spenden war die Konzentration größer als 100 Kopien/ml (Pisani G 2016).

Da bislang in Deutschland noch keine Blutspende positiv auf WNV-RNA getestet wurde, geht das PEI derzeit von einer sehr begrenzten WNV-Verbreitung aus. Sollte die WNV-Aktivität jedoch zunehmen, was sich durch eine Zunahme von positiven WNV-Minipooltestungen bei Blutspenden in endemischen Regionen zeigen würde, so müsste die Umstellung zu einer individuellen NAT-Testung von Blutspenden entsprechend der Richtlinie 2014/110/EU diskutiert werden.

Reaktive Ergebnisse im WNV-NAT-Suchtest sollten durch ein zweites WNV-NAT-System und/oder durch eine weitere Differentialdiagnostik bestätigt werden. Im Jahr 2018 gab es in Deutschland 5 WNV-NAT-reaktiv getestete Blutspenden mit dem Roche cobas WNV Assay, die in der weiteren Abklärung nicht bestätigt wurden. In 4 Fällen handelte es sich um eine Infektion der Blutspender mit dem Usutu-Virus (USUV). Im 5. Fall konnte eine Kreuzreaktivität im Roche NAT-Test durch eine Impfung mit einem inaktivierten Japanische Encephalitis Virus (JEV)-Impfstoff bestätigt werden. Bereits 2016 wurde bereits eine im WNV-NAT-Test reaktive Blutspende dokumentiert, die ebenfalls auf eine USUV-Infektion zurückging [Cadar D 2017].

Aufgrund des Fehlens eines internationalen Standards für WNV-RNA wird die analytische Sensitivität der WNV-NAT anhand des Referenzreagenz der kanadischen Gesundheitsbehörde oder daran kalibrierter Materialien bestimmt [Saldanha J 2005; Pisani G 2016]. Eine eindeutige Festlegung der Nachweisgrenze in International Units (IU) pro ml wird durch das PEI erfolgen, sobald die WHO

den in der Entwicklung befindlichen Internationalen Standard nach erfolgreicher Evaluierung etabliert hat.

Als dritte Möglichkeit kann schließlich die Einführung einer Pathogen-Reduktion erwogen werden. Diese Maßnahme würde sich derzeit jedoch auf die Herstellung von Thrombozyten- und Plasmapräparaten beschränken, da eine Pathogen-Reduktion bei Erythrozyten-Konzentraten oder Vollblutspenden zurzeit in klinischen Studien erprobt wird, nicht aber routinemäßig verfügbar ist. Weiterhin ist zu beachten, dass das Reduktionsverfahren über eine ausreichende Kapazität zur Eliminierung von WNV verfügen muss.

Informationsaustausch vom 31.05.2019

An dem vom PEI durchgeführten Informationsaustausch (Stufenplanverfahren vom 23.02.2017) nahmen 44 Blutspendeeinrichtungen teil.

20 der teilnehmenden Einrichtungen hielten eine Rückstellung von der Spende für definierte Regionen mit autochthonen WNV-Infektionen innerhalb von Deutschland für sinnvoll, 24 lehnten diese Maßnahme ab. 26 Einrichtungen hatten bereits Erfahrung mit einem WNV-NAT-Suchtest. 16 Einrichtungen haben bereits eine Testung etabliert, während 28 Einrichtungen dies verneinten. Bei den Blutspendeeinrichtungen mit einer etablierten WNV-Testung erfolgte dies in vier Fällen im Rahmen einer Einzelspendentestung, in 7 Fällen in einer Poolgröße von 6 – 8 Spenden, in 13 Fällen in einer Poolgröße von 12 – 20 Spenden und bei zwei Einrichtungen in Poolgrößen von mehr als 24 Spenden. 19 Blutspendeeinrichtungen gaben an, dass sie die WNV-NAT-Testung für andere Einrichtungen übernehmen könnten. In 11 Blutspendeeinrichtungen wurde die Einführung einer Pathogen-Reduktion von Thrombozyten-Konzentraten für eine sinnvolle Ergänzung zur NAT-Testung angesehen. Die Stufenplanbeauftragten von 8 Einrichtungen wiesen auf die großen logistischen Herausforderungen bei der Etablierung einer WNV-NAT-Testung hin und stufen die geplante Maßnahme als unverhältnismäßig ein.

Da bisher nur ca. 40% der an dem Informationsaustausch teilnehmenden Einrichtungen eine WNV-NAT-Testung etabliert haben und eine Testung bereits ab Juni 2020 vorgesehen ist, wird in der Anhörung ergänzend zur WNV-NAT-Testung eine regional begrenzte Spenderrückstellung vorgeschlagen. Wie bereits ausgeführt, wäre diese Maßnahme bei einer großflächigen Ausbreitung nicht praktikabel und würde zu einem Versorgungsengpass während der WNV-Saison führen. Sollte die Etablierung einer generellen WNV-Testung bis zu diesem Zeitpunkt von der Mehrheit der Blutspendeeinrichtungen als möglich und praktikabel eingestuft werden, so kann auf die Rückstellung verzichtet werden bzw. eine Option für Blutspendeeinrichtungen darstellen, bei denen vorrangig Personen aus Gebieten ohne autochthone WNV-Infektionen zur Spende kommen. Da die Ausbreitung der WNV-Epidemie in der Saison 2020 nicht vorhersehbar ist, muss jede Blutspendeeinrich-

tung vor Saisonbeginn ein WNV-Suchtestverfahren mittels NAT-Verfahren etablieren bzw. die Übernahme dieser Spenderuntersuchung durch ein Fremdlabor sicherstellen.

Die Einführung eines WNV-NAT-Suchtests ist nach Maßgabe der o. g. beabsichtigten Anordnungen im Hinblick auf das Risiko der WNV-Übertragung angemessen und verhältnismäßig. Die hierzu festgelegte Sensitivität der Testung ist notwendig, um die Mehrzahl der potentiell infektiösen Spenden aus der Frühphase der Infektion zu detektieren. Mit dem Stichtag 31.05.2020 für die endgültige Umsetzung der Auflage wird den pharmazeutischen Unternehmen ein angemessener zeitlicher Vorlauf eingeräumt, um die notwendigen Maßnahmen für die Testung frühzeitig in die Wege zu leiten, Kooperationen vorzubereiten oder die Rückstellung von der Spende entsprechend den Vorgaben zu organisieren und somit die Umsetzung der Auflage einhalten zu können.

Stammzellzubereitungen für die hämatopoetische Rekonstitution, bei denen eine Testung mit einer geeigneten NAT ein positives Ergebnis für den Genomnachweis von WNV erbracht hat, können aufgrund einer individuellen Risikoabwägung weiterhin angewendet werden. Das PEI verweist hierzu auf die Ausnahmen bei der Feststellung der Eignung allogener Spender von KMSZ und PBSZ, wie sie in der aktuellen „Richtlinie zur Herstellung und Anwendung von hämatopoetischen Stammzellzubereitungen – Erste Fortschreibung“ beschrieben wird.


Hinweis:

Die Umsetzung der Anordnung der o. g. Auflage ist vom pharmazeutischen Unternehmer dem Paul-Ehrlich-Institut durch Änderungsanzeige gemäß § 29 Absatz 1 Satz 1 AMG unverzüglich, spätestens aber bis zum 15.03.2020 (Posteingang PEI) anzuzeigen (Vorlagen unter www.pei.de/blutkomponenten bzw. www.pei.de/haematopoetische-stammzellen); die verwendeten Tests sind dem Paul-Ehrlich-Institut elektronisch an die Datenbank "Spendertestung" unter der Internetadresse (www.tfg.pei.de/spendertestung) zu übermitteln. Falls der pharmazeutische Unternehmer eine Spenden-Stammdokumentation eingereicht hat und diese vom Paul-Ehrlich-Institut bestätigt wurde, kann die Änderungsanzeige für diese Stammdokumentation erfolgen. Die Untersuchung der Spenden im Minipool mit CE-zertifizierten Screeningtests ist im Hinblick auf die geforderte WNV-RNA-Konzentration in der Einzelspende zu validieren. Noch nicht vom PEI geprüfte und akzeptierte CE-zertifizierte Nichtscreening NAT-Tests oder In-Haus-NAT-Verfahren sind entsprechend den „Anforderungen an die Validierung bzw. den Routinebetrieb von Nukleinsäure-Amplifikations-Techniken (NATs) zum Nachweis von Virusnukleinsäuren in Spenderblut" (<https://www.pei.de/DE/regulation/zulassung-human/blutkomponenten/bk-node>) zu validieren und die Unterlagen mit der zustimmungspflichtigen Änderungsanzeige einzureichen. Es wird darauf hingewiesen, dass das PEI derzeit keine WNV-RNA-Referenzpräparation für Validierungen bzw. für die Anwendung als Laufkontrolle zur Verfügung stellen kann.

Sie erhalten hiermit die Gelegenheit zu einer Stellungnahme bis 01.02.2020.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag



Prof. Dr. M. Funk

Literatur

DeBiasi RL. West Nile virus neuroinvasive disease *Curr Infect Dis Rep* 2011; 13:350–359

Lindsey NP, Staples JE, Lehman JA, Fischer M. Surveillance for human West Nile virus disease – United States, 1999–2008 *MMWR Surveill Summ* 2010; 59:1–17

Gossner CM, Marrama L, Carson M, et al. West Nile virus surveillance in Europe: moving towards an integrated animal-human-vector approach. *Eurosurveill* 2017; 22(18)

Riccardo F, Monaco F, Bella A, et al., 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)

ECDC: <https://www.ecdc.europa.eu/en/west-nile-virus-infection>

Tobler LH, Bianco C, Glynn SA et al.; NHLBI Retrovirus Epidemiology Study (REDS). Detection of West Nile virus RNA and antibody in frozen plasma components from a voluntary market withdrawal during the 2002 peak epidemic *Transfusion* 2005; 45:480–486

Pisani G, Cristiano K, Pupella S, Liembruno GM. West Nile Virus in Europe and Safety of Blood Transfusion. *Transfus Med Hemother* 2016; 43:158–167.

Stramer SL, Fang CT, Foster GA, Wagner AG, Brodsky JP, Dodd RY. West Nile virus among blood donors in the United States, 2003 and 2004. *N Engl J Med* 2005; 353:451–459

Groves JA, Foster GA, Dodd RY, Stramer S. West Nile virus activity in United States blood donors and optimizing detection strategies: 2014-2018. *Transfusion.* 2019 Dec 12. doi: 10.1111.

Domanović D, Gossner CM, Lieshout-Krikke R, et al. West Nile and Usutu Virus Infections and Challenges to Blood Safety in the European Union. *Emerg Infect Dis.* 2019 Jun; 25(6):1050-1057.

Busch MP, Caglioti S, Robertson EF et al. Screening the blood supply for West Nile virus RNA by nucleic acid amplification testing. *N Engl J Med* 2005; 353:460–467.

Food and Drug Administration, Guidance for Industry: Use of Nucleic Acid Tests to Reduce the Risk of Transmission of West Nile Virus from Donors of Whole Blood and Blood Components Intended for Transfusion (November 2009).

<http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidance/Blood/UCM189464.pdf>

Dodd RY, Foster GA, Stramer SL. Keeping blood transfusion safe from West Nile virus: American Red Cross experience, 2003 to 2012. *Transfusion Med Rev* 2015; 29:153-161.

Hayes C, Stephens L, Friley JL, Snyder RE, Groves JA, Stramer SL, Klapper E. Probable transfusion transmission of West Nile virus from an apheresis platelet that screened non-reactive by individual donor-nucleic acid testing. *Transfusion.* 2019 Oct 21; doi: 10.1111/trf.15568.

Zou S, Foster GA, Dodd RY, Petersen LR, Stramer SL. West Nile fever characteristics among viremic persons identified through blood donor screening. *J Infect Dis* 2010; 202:1354–1361

Cameron C, Reeves J, Antonishyn N et al. West Nile virus in Canadian blood donors. *Transfusion* 2005; 45:487–491

Vamvakas EC, Kleinman S, Hume H, Sher GD 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* 2006; 20:97–109

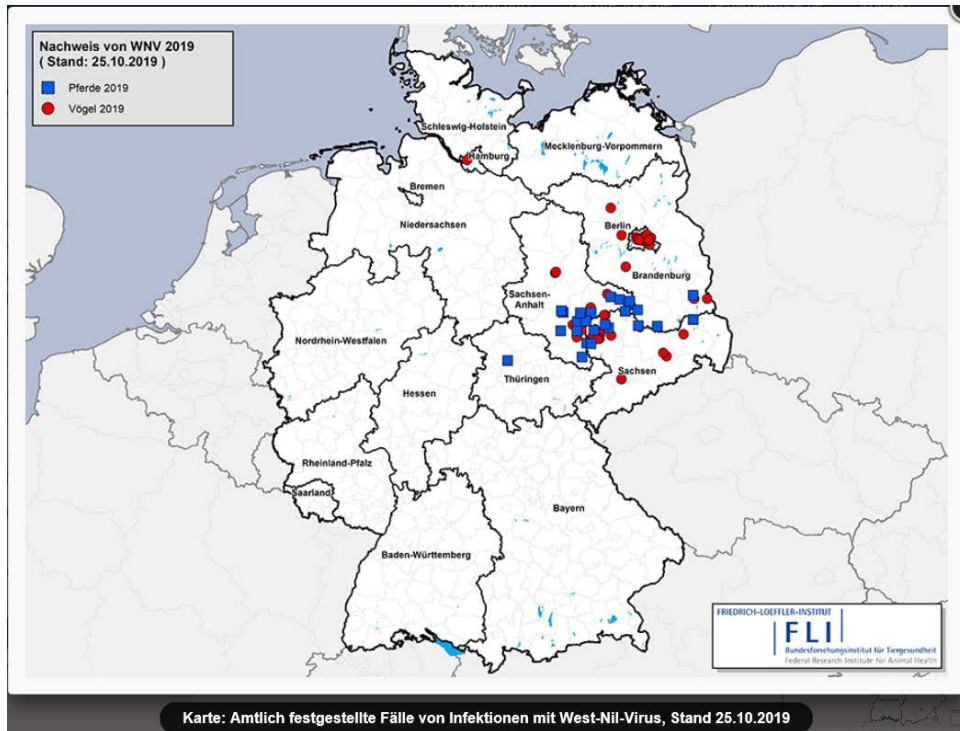
Cadar D, Maier P, Müller S, Kress J, Chudy M, Bialonski A, Schlaphof A, Jansen S, Hitzler WE, Hutschenreuter G, Wessiepe M, Schmidt-Chanasi J. Blood donor screening for West Nile virus (WNV) revealed acute Usutu virus (USUV) infection, Germany, September 2016. *Euro Surveill.* 2017;22(14):pii=30501

Saldanha J, Shead S, Heath A, Drebot M and the West Nile Virus Collaborative Study Group. Collaborative study to evaluate a working reagent for West Nile virus RNA detection by nucleic acid testing *Transfusion* 2005; 45:97-102

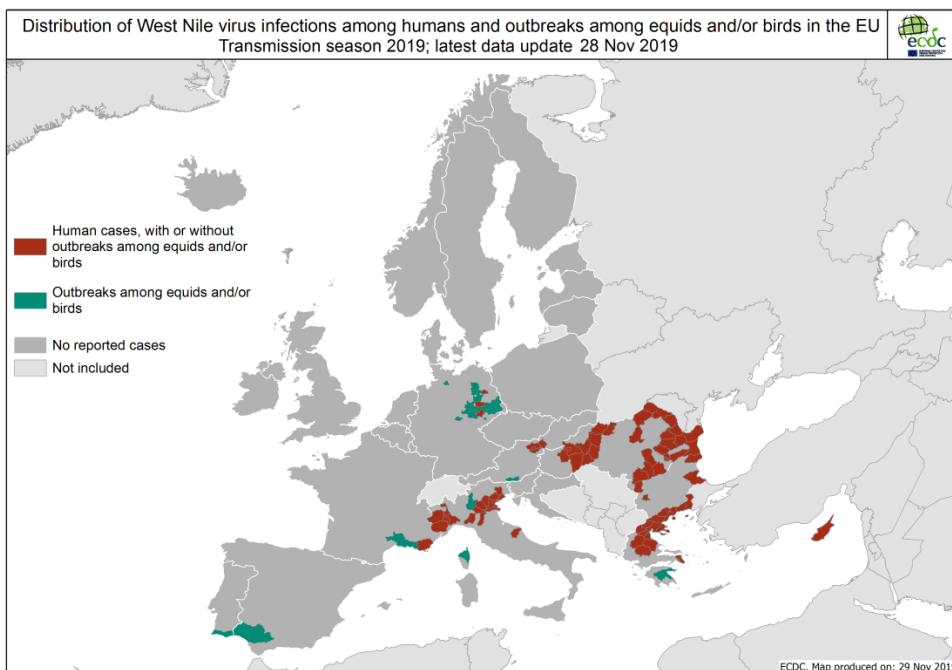
Robert Koch-Institut (2018) Aktualisierung West-Nil-Virus-Infektionen in Deutschland. *Epid Bull* Verfügbar unter https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2018/Ausgaben/39_18.pdf?__blob=publicationFile

Anlagen

Graphische Darstellung der Ausbreitung von West-Nil-Infektionen bei Tieren und Menschen in Deutschland und Europa



<https://www.fli.de/de/aktuelles/tierseuchengeschehen/west-nil-virus/>



<https://www.ecdc.europa.eu/en/west-nile-fever/surveillance-and-disease-data/disease-data-ecdc>