

Paul-Ehrlich-Institut Postfach 63207 Langen

**An alle Inhaber einer Zulassung von zellulären Blutzubereitungen und therapeutischen Frischplasmen, sowie Inhaber einer Genehmigung oder Zulassung von hämatopoetischen Stammzellzubereitungen**

nachrichtlich an alle Stufenplanbeteiligte, Verbände, betroffene Behörden

**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](mailto:pharmakovigilanz2@pei.de)

18.03.2020

**Abwehr von Arzneimittelrisiken, Stufenplan Stufe 2:**

**Anordnung von Maßnahmen, die das Risiko der Übertragung einer in Deutschland erworbenen West-Nil-Virus (WNV)-Infektion durch Blutkomponenten zur Transfusion (zelluläre Blutzubereitungen und therapeutische Frischplasmen) 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,

nach schriftlicher Anhörung mit Schreiben des Paul-Ehrlich-Instituts vom 20.12.2019 ergeht an die pharmazeutischen Unternehmer, die Blutkomponenten zur Transfusion sowie hämatopoetische Stammzellzubereitungen in den Verkehr bringen, folgender

**Bescheid:**

Für die Herstellung von Blutkomponenten zur Transfusion (zelluläre Blutzubereitungen und therapeutische Frischplasmen), die keinem geeigneten Verfahren zur Inaktivierung von West-Nil-Virus unterworfen wurden sowie von hämatopoetischen Stammzellzubereitungen werden folgende Auflagen zur Zulassung in Ergänzung





- des Bescheids vom 22.01.2014 über die Anordnung des Ausschlusses von Blutspendern zur Verhinderung einer möglichen Übertragung des West-Nil-Virus durch nicht pathogen-inaktivierte Blutkomponenten nebst Ergänzung mit Bescheid vom 11.04.2014 und
- des Bescheids vom 31.08.2018 über die 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

angeordnet:

1. Spendewillige Personen, die sich im Zeitraum vom 01. Juni bis 30. November eines Jahres, an mindestens zwei aufeinander folgenden Tagen in einem WNV-Endemiegebiet in Deutschland aufgehalten haben, müssen nach ihrer Rückkehr von dort für einen Zeitraum von vier Wochen von Stammzell-, Blut- oder Plasmaspenden zurückgestellt werden. Die WNV-Endemiegebiete (Landkreise und kreisfreie Städte) werden in der Datenbank Spenderrückstellung des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI- Data Base Emerging Infections, <https://pei-dabei.de/fmi/webd/live>, siehe Beispiel in Anlage 1) ausgewiesen.
2. Für den Fall, dass keine Spenderrückstellung gemäß Zif. 1 durchgeführt wird, dürfen zelluläre Blutkomponenten und quarantänelagerte therapeutische Plasmen aus Spenden, die im Zeitraum vom 01. Juni bis 30. November entnommen wurden, nur in den Verkehr gebracht werden, wenn ein Nachweis von WNV-Genomen mit einer geeigneten Nukleinsäure-Amplifikationstechnik (NAT) ein negatives Ergebnis erbracht hat. Das gilt in gleicher Weise für allogene, nicht gerichtet hergestellte hämatopoetische Stammzellzubereitungen aus dem Nabelschnurblut.
3. Hämatopoetische Stammzellzubereitungen aus dem peripherem Blut oder aus dem Knochenmark sowie autologe und gerichtet hergestellte allogene hämatopoetische Stammzellzubereitungen aus dem Nabelschnurblut von Spenden, die im Zeitraum vom 01. Juni bis 30. November entnommen wurden, müssen ebenfalls mit einer geeigneten NAT auf WNV-Genome getestet werden. Das Ergebnis der Testung ist der anwendenden ärztlichen Person mitzuteilen, damit diese über eine Anwendung nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung entscheiden kann.
4. Die gemäß Zif. 2 und 3 verwendete Testmethode für die NAT 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 1 und 2 gleichermaßen erfasst wird.
5. Bei der NAT-Methode muss ein CE-markierter Screeningtest oder ein Test verwendet werden, der belegbar nach dem Stand des Wissens validiert wurde; wie es unter anderem in 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) beschrieben wird (siehe auch Hinweise).
6. Die mit Bescheiden vom 02.09.2003, 25.05.2004, 22.01.2014 und 11.04.2014 getroffenen Maßnahmen bleiben hiervon unberührt.
7. Die Entscheidung über die Gebühren ergeht mit gesondertem Bescheid.

### **Begründung:**

Die Auflagen zur Zulassung beruhen auf § 28 Abs. 3c Satz 1 Nr. 1 und Nr. 2 Arzneimittelgesetz (AMG).

Danach kann das Paul-Ehrlich-Institut (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. Die Vergütung der durch die ergänzende NAT-Testung entstehenden Mehrkosten bei der Herstellung von Blutkomponenten muss bei den Verhandlungen mit den Kostenträgern berücksichtigt werden.

### **Hintergrund**

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].

Daher erfolgt bereits in einzelnen Regionen Südeuropas 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>], benennt die europäischen Regionen, aus denen autochthone WNV-Neuinfektionen gemeldet wurden und aktualisiert diese Angaben während der Saison wöchentlich.

Die Erfahrungen mit WNV in Nordamerika [Tobler LM 2005] und Europa [Pisani G 2016] zeigen, dass es zu Übertragungen durch Bluttransfusionen kommen kann. So wurden von den Einrichtungen der American Blood Centers 23 transfusionsbedingte WNV-Infektionen für das Jahr 2002 gemeldet. Die Blutkomponenten stammten von Personen, die zum Zeitpunkt der Blutspende keine Krankheits-symptome aufwiesen. Infolgedessen wurde in den Vereinigten Staaten vom 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 insgesamt 11 von 28 EU-Ländern autochthone WNV-Infektionen nachgewiesen [Domanovic D 2019]. Nach Angaben eines befragten 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 Februar 2020) 5 humane autochthone WNV-Infektionen gemäß Infektionsschutzgesetz übermittelt. Die Patienten hatten sich vor der Erkrankung ausschließlich in Deutschland aufgehalten, so dass eine Übertragung durch einen Mückenstich innerhalb von Deutschland angenommen werden kann.

In Regionen mit gehäuften WNV-Infektionen bei Tieren (siehe Anlage 2: Graphische Darstellung der Ausbreitung von West-Nil-Infektionen bei Vögeln, Pferden und Menschen in Deutschland) wurde im Rahmen einer WNV-Surveillance von mehreren deutschen Blutspendeeinrichtungen stichprobenartig ein WNV-NAT-Spendenscreening (Poolgröße: 8 – 19) in den Monaten August und September 2019 durchgeführt. Bei keiner der 4273 im Rahmen der Surveillance getesteten Spenden konnte WNV-Genom nachgewiesen werden. In Regionen ohne gehäuften WNV-Infektionen bei Tieren wurde 2019 von zwei Blutspendeeinrichtungen zusätzlich ca. 50.000 Spenden auf WNV untersucht. Auch hier war in allen Fällen die WNV-NAT-Testung negativ.

### **Präventive Maßnahmen**

Als Präventivmaßnahmen sind geeignet:

- die Einführung der WNV-NAT als Suchtest
- die zeitlich befristete Rückstellung nach Aufenthalt in WNV-Endemiegebieten
- der Einsatz einer geeigneten Methode zur Pathogen-Reduktion

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 angeordneten Nachweisgrenze von mindestens 250 Kopien/ml bezogen auf die Einzelspende (Zif. 4 des Tenors), der überwiegende Teil der WNV-positiven Spenden erkannt 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 (Pisani G 2016).

Trotz der frühzeitigen Einführung der NAT-Testung 2003 kam es in den USA jedoch bei einzelnen Fällen zu WNV-Transmissionen durch Spenden, die eine niedrige Viruskonzentration aufwiesen [Busch 2005]. Ab November 2009 wurde daher ein modifizierter Testalgorithmus mit der Etablierung einer regionalen Einzelspenden-Testung [FDA 2009, Dodd 2015] eingeführt. Trotz dieses Vorgehens konnten nicht alle WNV-Übertragungen durch Blutspenden verhindert werden [Hayes 2019].

Bislang wurde in Deutschland noch keine Blutspende positiv auf WNV-RNA getestet, daher geht das PEI derzeit von einer 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 wird möglicherweise die Umstellung auf eine regional begrenzte, individuelle NAT-Testung von Blutspenden erforderlich werden (entsprechend Artikel 1 der Richtlinie 2014/110/EU vom 17. Dezember 2014 zur Änderung der Richtlinie 2004/33/EG bezüglich der Rückstellungskriterien für Fremdblutspender).

Reaktive Ergebnisse im WNV-NAT-Suchtest sollten durch ein zweites WNV-NAT-System und/oder durch eine weitere Differentialdiagnostik bestätigt werden. Ein Bestätigungstest kann nach Rücksprache mit dem Bernhardt-Noch-Institut erfolgen.

### **Wissenschaftlicher Informationsaustausch vom 31.05.2019**

An dem vom PEI durchgeführten Informationsaustausch im Stufenplanverfahren Stufe 1 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. 16 Einrichtungen haben bereits eine WNV-NAT-Testung etabliert, 28 Einrichtungen hatten zu diesem Zeitpunkt keine Erfahrung mit einer WNV-NAT-Testung. 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 stuften die geplante Maßnahme als unverhältnismäßig ein.

### **Anhörung zur Einführung Risiko-minimierender Maßnahmen vom 20.12.20219**

In der Anhörung des PEI wurde unter anderem um Stellungnahme zur Umsetzbarkeit einer Spendertestung ( $\leq 250$  Kopien/ ml bezogen auf die Einzelspende) und um eine Stellungnahme zu einer regionalen Rückstellung von Spendern aus Endemiegebieten gebeten. Fünf von 15 teilnehmenden Blutspendeeinrichtungen hielten nach der Klärung von Detailfragen eine Einführung der Spendertestung innerhalb der vorgeschlagenen Frist für möglich, sechs Einrichtungen votierten für eine Verschiebung der Einführung und drei Einrichtungen stuften die Maßnahme als nicht verhältnismäßig bzw. aktuell nicht umsetzbar ein. Eine regionale Spenderrückstellung hielten zwei Einrichtungen während einer Übergangsphase für sinnvoll, sechs Einrichtungen sahen Probleme bei der praktischen Umsetzung und stuften die Maßnahme als wenig sinnvoll ein.

### **Angeordnete Maßnahmen**

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 vergleichbar der Spenderrückstellung für Endemiegebiete außerhalb Deutschlands eine regional begrenzte Spenderrückstellung angeordnet (Zif. 1 des Tenors). Diese Maßnahme ist jedoch nur bei einer begrenzten WNV-Ausbreitung sinnvoll, da es andernfalls zu Versorgungsengpässen kommen könnte. Für Blutspendeeinrichtungen, bei denen vorrangig Personen aus Gebieten ohne autochthone WNV-Infektionen zur Spende kommen und für die das Vorhalten einer WNV-NAT-Testung derzeit als unverhältnismäßig einzustufen wäre, ist die Spenderrückstellung eine geeignete Maßnahme.

Da die Ausbreitung der WNV-Epidemie in der Saison 2020 nicht vorhersehbar ist, weist das PEI daraufhin, dass es die Risikolage jeweils aktuell neu bewerten wird und bei einer entsprechenden Ausbreitung der WNV-Epidemie die Anordnung einer generellen NAT-Testung geboten sein kann. Daher sollte jede Blutspendeeinrichtung vor Saisonbeginn einen WNV-Suchtestmittels NAT-Verfahren etablieren bzw. die Übernahme dieser Spenderuntersuchung durch ein Fremdlabor sicherstellen.

Die Einführung einer saisonalen WNV-NAT-Spendertestung bzw. einer saisonalen Spenderrückstellung ist im Hinblick auf das Risiko der WNV-Übertragung erforderlich und angemessen. Die hierzu festgelegte Sensitivität der Testung (Zif. 4 des Tenors) ist notwendig, um die Mehrzahl der potentiell infektiösen Spenden aus der Frühphase der Infektion zu detektieren. Um eine NAT-Testung zu erreichen, die dem Stand der Wissenschaft und Technik entspricht, muss ein CE-markierter Screeningtest oder ein Test verwendet werden, der gemäß den CPMP-Leitfäden validiert wurde (siehe auch Zif. 5 des Tenors).

Die Festlegung und Darstellung der WNV-Endemiegebiete in der Spenderrückstellungsdatenbank des PEI (Zif. 1 des Tenors) ist ebenfalls geboten, um eine aktuelle und nachvollziehbare Umsetzung zu ermöglichen.

Hämatopoetische Stammzellzubereitungen aus dem peripherem Blut oder aus dem Knochenmark sowie autologe und gerichtet hergestellte allogene hämatopoetische Stammzellzubereitungen aus Nabelschnurblut (Zif. 3 des Tenors), bei denen eine Testung mit einer geeigneten NAT ein positives Ergebnis für den Genomnachweis von WNV erbracht hat, können auf Basis einer individuellen Risikoabwägung durch den behandelnden Arzt trotz positivem Testergebnis 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“ der Bundesärztekammer (<https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/bundesanzeiger/veroeffentlichungen/2019/banz-at-27-05-2019-b6.html>) beschrieben wird.

Mit dem Stichtag 01.06.2020 für den Geltungsbeginn 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.

### **Rückverfolgungsverfahren**

Das Rückverfolgungsverfahren bei bestätigt WNV-NAT positiven Spendern wird noch von der zuständigen Arbeitsgruppe des AK-Blut im Detail beschrieben werden. Übergangsweise empfiehlt das PEI das folgende Vorgehen:

- Eine WNV-Infektion gilt als bestätigt bei positivem Ergebnis der Pool-Auflösung bzw. positivem Ergebnis einer ID-NAT mit LoD < 50 Kopien/ ml.
- Bei einem bestätigten Infektionsverdacht ist die Spende endgültig zu sperren und der Spender für mindestens 4 Wochen zurückzustellen.
- Der Betrachtungszeitraum für die Ermittlung der Vorspende geht zurück bis zum 1. Juni des jeweiligen Jahres.
- Stichtag ist die letzte Spende innerhalb des Zeitraums vom 1. Juni bis zum 30. November, die im NAT-WNV-Screening negativ getestet wurde.
- Bei einer NAT-positiven Nachuntersuchungsprobe ist der Rückverfolgungszeitraum zur Ermittlung der neuen Stichtagspende 4 Wochen.

### **Rechtsbehelfsbelehrung**

Dieser Verwaltungsakt gilt zwei Wochen nach Veröffentlichung im Bundesanzeiger als bekanntgegeben. Gegen diesen Bescheid kann innerhalb eines Monats nach diesem Zeitpunkt Widerspruch beim Paul-Ehrlich-Institut, Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Langen erhoben werden.

### **Hinweise:**

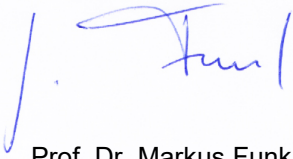
Die Umsetzung der Anordnung der o. g. Auflagen ist vom pharmazeutischen Unternehmer dem PEI durch Änderungsanzeige gemäß § 29 Absatz 1 Satz 1 AMG unverzüglich, spätestens aber bis zum 30.04.2020 (Posteingang PEI) anzuzeigen (Vorlagen unter [www.pei.de/blutkomponenten](http://www.pei.de/blutkomponenten) bzw. [www.pei.de/haematopoetische-stammzellen](http://www.pei.de/haematopoetische-stammzellen)); die verwendeten Tests sind dem PEI elektronisch an die Datenbank "Spendertestung" unter der Internetadresse ([www.tfg.pei.de/spendertestung](http://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 Auflagenerfüllung als Änderung der Spenden-Stammdokumentation angezeigt werden.

Die Untersuchung der Spenden im Minipool mit CE-zertifizierten Screeningtests ist im Hinblick auf die geforderte WNV-RNA-Konzentration in der Einzelspende zu validieren, wenn von den Vorgaben des IVD-Herstellers abgewichen wird. 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/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/blut/spendertestung/pei-anforderungen-validierung-nat.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=3](https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/blut/spendertestung/pei-anforderungen-validierung-nat.pdf?__blob=publicationFile&v=3)) 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.

Mit freundlichen Grüßen  
Im Auftrag



Prof. Dr. Markus 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.

**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

**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). <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-nucleic-acid-tests-reduce-risk-transmission-west-nile-virus-donors-whole-blood-and-blood>

**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.

**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](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2018/Ausgaben/39_18.pdf?__blob=publicationFile)



Anlage 1

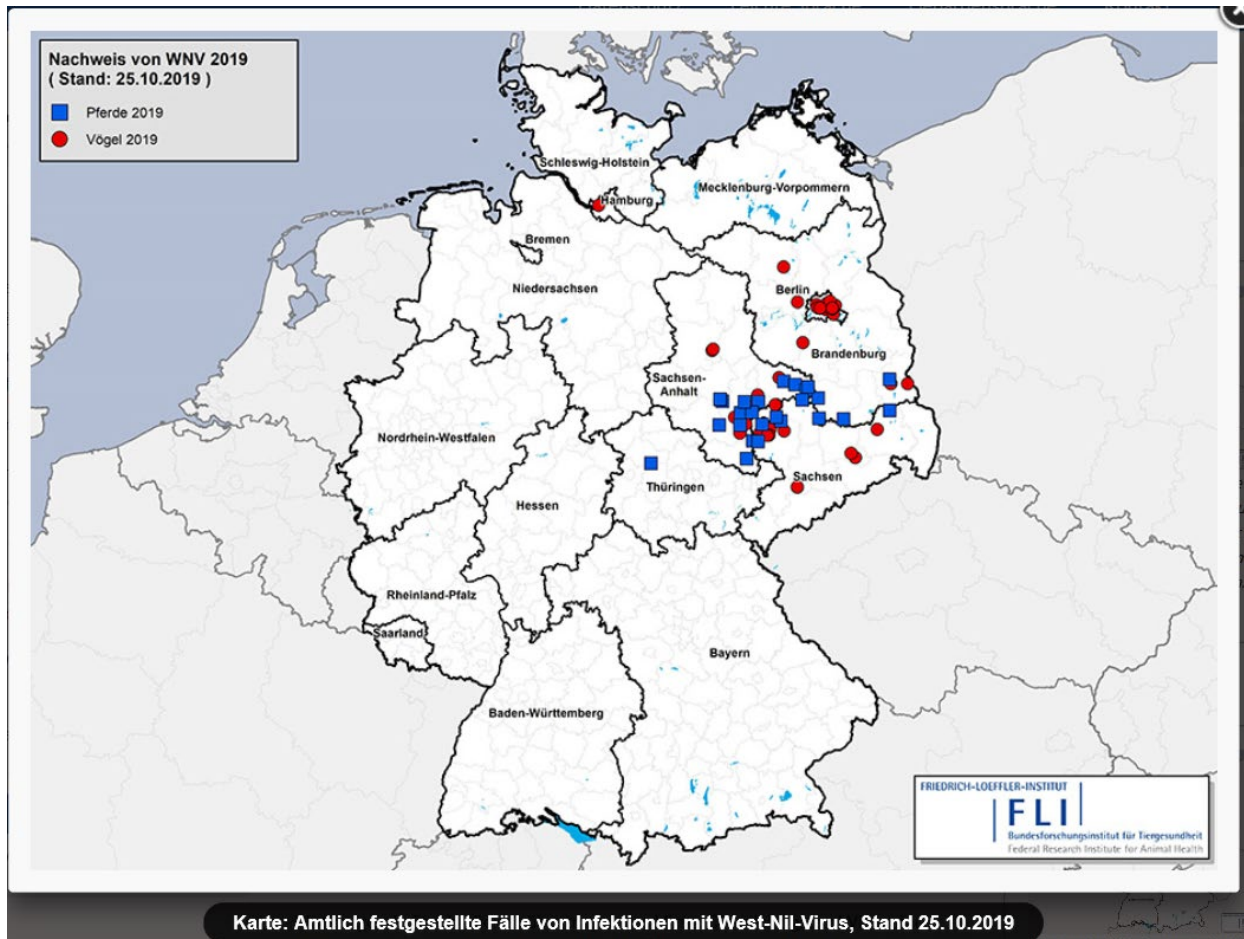
Darstellung der WNV-Endemiegebiete in Deutschland auf der Spenderrückstellungsdatenbank des PEI aufgeteilt in Landkreise und Regierungsbezirke – Stand:13.03.2020



<https://pei-dabei.de/fmi/webd/live>

## Anlage 2

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/>