

Arboviren – durch Arthropoden übertragbare Viren

Stellungnahmen des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit und Soziale Sicherung

Der Arbeitskreis Blut des Bundesministeriums für Gesundheit und Soziale Sicherung gibt als nationales Beratungsgremium Stellungnahmen zu neuartigen Erregern ab, bewertet neue Erkenntnisse zu bekannten Erregern und erarbeitet entsprechende Empfehlungen für die Fachöffentlichkeit. Diese Serie von Stellungnahmen zu einzelnen Erregern werden als Zusammenfassung des aktuellen Wissensstandes veröffentlicht, speziell unter transfusionsmedizinisch relevanten Aspekten (Bundesgesundhbl., 41, 53, 1998).

Frühere Beiträge befassten sich mit der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung, dem Parvovirus B19 und dem GB-Virus Typ C (Hepatitis-G-Virus), (Bundesgesundhbl., 41, 78–90, 1998), HTLV-I/-II (Bundesgesundhbl., 41, 512, 1998), *Yersinia enterocolitica* (Bundesgesundhbl., 42, 613, 1999), *TT-Virus* (Bundesgesundhbl., 43, 154–156, 2000), *Hepatitis-B-Virus (HBV)* (Bundesgesundhbl., 43, 240–248, 2000) und *Humanes Cytomegalovirus (HCMV)* (Bundesgesundhbl., 43, 653–659, 2000), *Hepatitis-A-Virus* (Bundesgesundhbl., 44, 844–850, 2001), *Treponema pallidum* (Bundesgesundhbl. 45, 818–826, 2002), *Hepatitis-C-Virus* (Bundesgesundheitsbl. 46, 712–722, 2003) und *Humanes Immunschwächevirus (HIV)* (Bundesgesundheitsbl. 47, 83–95, 2004).

1. Wissensstand über die Erreger

Unter dem Oberbegriff Arboviren (*arthropod-borne viruses*) werden diejenigen Viren zusammengefasst, die sich sowohl in Arthropoden wie Mücken oder Zecken als auch in Vertebraten (Vögeln, Säugetieren) vermeh-

ren. Diese Viren können durch Arthropoden über Biss oder Stich bei der Blutmahlzeit auf Vertebraten übertragen werden.

Zu den Arboviren gruppieren sich heute etwa 400 Vertreter verschiedener Virusfamilien bzw. Virusgenera. In **▣ Tabelle 1** sind die für den Menschen wichtigsten Krankheitserreger, die beteiligten Vektoren, die Virusreservoir und die geographische Verbreitung der Erkrankungen zusammengefasst. Nicht in allen Genera einer Virusfamilie findet man für den Menschen pathogene Erreger, die durch Arthropoden übertragen werden. Als Beispiel sei genannt, dass nur in dreien der insgesamt 6 Genera der Familie der Bunyaviridae Virusspezies eingruppiert sind, die durch Arthropoden auf den Menschen übertragen werden können. Hantaviren, die zum Genus Hantavirus der Bunyaviridae gehören, werden dagegen nicht von Arthropoden auf den Menschen übertragen, sondern durch dessen Kontakt mit Ausscheidungen der natürlichen Wirte, Mäuse und Ratten.

Arbeiten mit infektiösen Arboviren sind unter erhöhten Sicherheitsbedingungen durchzuführen, da diese Erreger überwiegend in die Risikogruppe 3 bzw. 4 eingruppiert sind [1, 2]. In Deutschland spielt nach dem heutigen Wissensstand nur das Virus der Frühsommermeningoenzephalitis (FSME), das durch Zecken (*Ixodes ricinus*) übertragen wird, epidemiologisch eine wesentliche Rolle.

1.1 Erregerigenschaften

Die überwiegende Anzahl der Arboviren gehört zu Virusfamilien, die eine Lipiddoppelmembran als Hüllen aufweisen (umhüll-

te Viren), d. h., diese Viren sind empfindlich gegen Lipidlösungsmittel und Detergenzien. Des Weiteren weisen sie eine geringe Stabilität gegen Hitze auf. Eine Ausnahme bildet dabei das Colorado-Tick-Fever-Virus, das zur Familie Reoviridae, Genus Coltivirus, gehört und nicht umhüllt ist (**▣ Tabellen 1 und 2**, **▣ Abb. 1**).

1.2 Infektion und Infektionskrankheit

Arthropoden infizieren sich beim Saugakt an infizierten Vertebraten während der virämischen Phase [3]. In den Arthropoden vermehren sich die Erreger zuerst im Verdauungstrakt, ehe eine Ausbreitung im gesamten Organismus erfolgt. Da die Viren im Verlauf der Infektion auch die Speicheldrüsen befallen, können die Erreger dann bei folgenden Saugakten wieder auf Vertebraten übertragen werden. Für einige Viren, wie etwa West-Nil-Virus (WNV) und St.-Louis-Enzephalitis-Virus (SLEV), wurde nachgewiesen, dass die Virusvermehrung in den Mücken abhängig ist von der durchschnittlichen Umgebungstemperatur. Je höher die Durchschnittstemperatur, desto kürzer die Zeitspanne, bis die Virusvermehrung in den Mücken abgelaufen und Virus in hohen Titern in der Speicheldrüse vorhanden ist [4, 5]. Inwieweit in Deutschland die entsprechenden Durchschnittstemperaturen über die notwendigen Zeiträume erreicht werden, die eine Vermehrung von WNV in Mücken ermöglichen, wurde bisher nicht untersucht.

In den Arthropoden wird eine persistierende Infektion etabliert [6]. Zudem wur-

Tabelle 1

Für den Menschen wichtige Arboviren

Familie/Genus	Ausgewählte Erreger (Abkürzung)	Vektor (spec.)	„Reservoir“	Vorkommen
Flaviviridae/ Flaviviren	Gelbfieber-Virus (YFV)	Moskitos (<i>Aedes spec.</i>)	Mensch (urban); Affen (sylvatisch)	Afrika, Süd- und Mittelamerika
	Dengue-Virus Typ 1–4 (DFV)	Moskitos (<i>Aedes spec.</i>)	Affen; Mensch	SO-Asien, Mittel- und Südamerika, Karibik, Afrika, Polynesien, Australien
	Japan.-Enzephalitis-Virus (JEV)	Moskitos (<i>Culex spec.</i>)	Schweine; Vögel	SO-Asien, Indien, China, Japan, Indonesien, Melanesien
	West-Nil-Virus (WNV)	Moskitos (<i>Aedes, Culex</i>)	Vögel	Afrika, Naher Osten, Nordamerika
	St.-Louis-Enzephalitis-Virus (SLEV)	Moskitos (<i>Culex spec.</i>)	Vögel	Nordamerika
	Frühsommermeningoenzephalitis-Virus (mitteleuropäischer bzw. fernöstlicher Typ) (FSMEV/TBEV)	Zecken (<i>Ixodes ricinus</i>)	Nager; Vögel; Wiederkäuer	Zentraleuropa, Skandinavien, Russland
Togaviridae/ Alphavirus	Chikungunya-Virus (CHIK-V)	Moskitos (<i>Aedes spec.</i>)	Mensch; Affen; Vögel; Fledermäuse	Afrika, Indien, SO-Asien, Indonesien
	Eastern equine Enzephalitis-Virus (EEEV)	Moskitos	(Wasser-)Vögel	USA (Osten, Mittlerer Westen)
	Western equine Enzephalitis-Virus (WEEV)	Moskitos (<i>Culex spec.</i>)	Vögel	USA (Westen, Mittlerer Westen), Kanada
	Venezuelan equine Enzephalitis-Virus (VEEV)	Moskitos	Vögel; kleine Mammalier	USA (Süden), Mittel- und Südamerika
	Semliki-Forest-Virus (SFV)	Moskitos	Nager; Vögel	Afrika
	Ross-River-Virus	Moskitos (<i>Aedes spec.</i>)	Vögel; Marsupalier	Australien, Melanesien
	Sindbis-Virus (SINV); Ockelbo-Virus	Moskitos	Vögel	Afrika, Australien, Südamerika
Bunyaviridae/ Bunyavirus	La-Crosse-Virus (LACV)	Moskitos (<i>Culex spec.</i>)	Mammalier	USA (Mittlerer Westen, Südosten)
	Tahyna-Virus (TAHV)	Moskitos	Mammalier	Europa
	Inkoo-Virus	Moskitos		Finnland, Russland
Bunyaviridae/ Nairovirus	Krim-Kongo-hämorrhagisches Fieber-Virus (CCHFV)	Zecken	Nager; Schafe; Ziegen; Tauben	Afrika, SO-Europa
Bunyaviridae/ Phlebovirus	Rift-Valley-Fieber-Virus (RVFV)	Moskitos	Wiederkäuer	Afrika, Naher Osten
	Sandfliegenfieber-(Papataci-Fieber-)Virus (SFNV)	Sandmücken (<i>Phlebotomus spec.</i>)	Nager; Schafe; Ziegen	Südeuropa, SO-Europa, Pakistan, Indien, Zentralasien
Reoviridae/ Coltivirus	Colorado-Tick-Fever-Virus (CTFV)	Zecken (<i>Dermacentor andersoni</i>), Moskitos	kleine Mammalier	USA (Mittlerer Westen, Westen), Kanada (Westen)
Rhabdoviridae/ Vesiculovirus	Chandipura-Virus (CHPV)	Moskitos (<i>Phlebotomus spec.</i>)	Hühner, Rhesusaffen	Indien

de nachgewiesen, dass die Viren auf die Eier übertragen werden (vertikale, transovarische Übertragung). Aus infizierten Eiern entwickeln sich dann wieder über das Larven- und Puppenstadium persistent infizierte Arthropoden, die die Erreger wiederum auf ihre Eier übertragen können [7, 8, 9, 10]. Wie der Mechanismus der Transmission auf die Nachkommen genau abläuft, ist bisher nicht geklärt. Die transovarische Übertragung bei den Mücken ist für die Aufrechterhaltung einer Epidemie in Trockenzeiten oder in gemäßigten Breiten während der kal-

ten Jahreszeit mit verantwortlich. Auch bei Virusinfektionen, die durch Zecken übertragen werden können, spielt die transovarische Übertragung für die Viruszirkulation eine wichtige Rolle. Zu bemerken ist hierbei, dass Zecken im Vergleich zu Mücken eine erheblich längere Lebenszeit haben (Jahre im Vergleich zu Mücken, die wenige Wochen bis Monate leben) [10, 11].

In der Regel werden Vertebraten mit Arboviren nicht persistent infiziert. Nach Infektion entwickeln sie eine Immunantwort und eliminieren den Erreger. Während der

virämischen Phase können hohe Virustiter im Blut erreicht werden, die zur Infektion von Mücken oder Zecken ausreichen. Dieser Zyklus Arthropoden-Vertebraten bedingt die Verbreitung der Erreger über größere Distanzen, wobei infizierte Vögel zu einer überregionalen Verbreitung (Zugvögel, Wanderung von Vögeln) und infizierte Nager eher zu regional enger umschriebenen Endemiegebieten führen [10, 12].

Wie epidemiologische Studien zeigen, ist der Mensch nur in einzelnen Fällen als Virusreservoir anzusehen. Ausnah-

Tabelle 2

Eigenschaften der Viren^a

Virusgenus	Genom	Umhüllt/nicht umhüllt	Größe	Stabilität
Flavivirus	ss-RNA linear; 11 kb Positivstrang-Polarität	Umhüllt, icosaedrisches Core	45–50 nm	Hitzelabil, detergenzempfindlich
Bunyavirus	ss-RNA, zirkulär, 12,5 kb, segmentiert (L, M, S), Negativstrang/ambisense-Polarität	Umhüllt, 3 helikale Nukleokapside	80–120 nm	Hitzelabil, detergenzempfindlich
Nairovirus	ss-RNA; zirkulär, segmentiert (L, M, S), 20–22 kb, Negativstrang/ambisense-Polarität	Umhüllt, 3 helikale Nukleokapside	90–105 nm	Hitzelabil, detergenzempfindlich
Phlebovirus	ss-RNA, linear, segmentiert (L, M, S); 12–12,5 kb, Negativstrang/ambisense-Polarität	Umhüllt, 3 helikale Nukleokapside	80–120 nm	Hitzelabil, detergenzempfindlich
Coltivirus	ds-RNA, segmentiert (12 Segmente); 25–27 kb	Nicht umhüllt, icosaedrisches Kapsid	60–80 nm	Säurelabil, detergenzstabil
Alphavirus	ss-RNA, linear, 11,7 kb, Positivstrang-Polarität	Umhüllt, icosaedrisches Core	70 nm	Hitzelabil, detergenzempfindlich
Vesiculovirus	ssRNA, linear, 11,2 kb, Negativstrang-Polarität	Umhüllt, helikales Nukleokapsid	Länge 100–430 nm; Durchmesser 45–100 nm (geschossförmig)	Hitzelabil, detergenzempfindlich

ss Einzelstrang; ds Doppelstrang; kb Kilobasen.

^aSiehe Abb. 1a–e.

men stellen nach dem heutigen Kenntnisstand Dengue-Virus, Chikungunya-Virus und Gelbfieber-Virus dar, da hier auch der Mensch als Reservoir dient. Im Falle von Gelbfieber-Virus ist der Mensch das Reservoir für den Erreger des urbanen und der Affe der Wirt für den Erreger des sylvatischen Gelbfiebers. Verschiedene Arbovirus-Infektionen des Menschen werden erst dann beobachtet, wenn wie z. B. im Falle von WNV-Infektionen in Vögeln eine ausgeprägte Epidemie abläuft.

Die Virusvermehrung in den Vertebraten erfolgt zunächst an der Einstichstelle in Epithelzellen bzw. dendritischen Zellen, gefolgt von einer Ausbreitung in die drainierenden Lymphknoten und führt, von dort ausgehend zu einer systemischen Infektion. Ein Großteil der Infektionen beim Menschen verläuft inapparent bzw. subklinisch. Die Angaben zur Häufigkeit von Erkrankungen nach einer Infektion variieren je nach Erreger. Für einzelne Erreger werden sowohl hochpathogene als auch apathogene Varianten berichtet. Zudem findet man eine Altersabhängigkeit hinsichtlich der Schwere des Verlaufs einer Infektion, z. B. schwerere Krankheitsverläufe bei SLEV-Infektionen bei Kleinkindern und bei Personen über 60 Jahren. Bei WNV wie auch bei anderen

Viren (Influenza, SARS-Coronavirus) beobachtet man bei Personen über 70 Jahren gehäuft schwerere Erkrankungen mit Todesfolge (<http://www.cdc.gov>).

Wie aus **■ Tabelle 1** zu ersehen, ist der Erreger der mitteleuropäischen Frühsommermeningoenzephalitis nach dem heutigen Kenntnisstand das einzige in Deutschland bedeutsame Virus, das durch Zecken der Spezies *Ixodes ricinus* übertragen wird [13]. Infektionen mit anderen Erregern können bei Reisen in Endemiegebiete erfolgen. So werden Infektionen mit dem Sandfliegenfieber-Virus (Phlebovirus) z. B. in Italien, Spanien oder auf dem Balkan erworben, Dengue-Virus-Infektionen bei Reisen nach Südostasien (z. B. Thailand) und in die Karibik/Südamerika oder Gelbfieber-Virus-Infektionen in Afrika und Südamerika [14, 15, 16, 17].

Man geht davon aus, dass sich etwa 2% der Bevölkerung in deutschen Endemiegebieten mit FSMEV infiziert haben, wobei z. B. Waldarbeiter eine höhere Prävalenz aufweisen [13, 18, 19]. Eine Übertragung von Arboviren über Körperflüssigkeiten, wie z. B. Blut, ist möglich, spielt jedoch im Wesentlichen nur bei den hämorrhagischen Fiebern eine Rolle (z. B. Krim-Kongo-hämorrhagisches-Fieber, CCHF). 23 Fälle von

transfusionsassoziierten Arbovirus-Infektionen wurden 2002 für WNV in den USA berichtet [20], eine Dengue-Virus-Infektion in Hongkong [21] und eine Übertragung von FSME-Virus in Finnland ([22], vgl. **■ Tabelle 3**). Im Jahr 2003 wurden in den USA und Kanada mittels Nukleinsäure-Amplifikations-Technik (NAT) von ca. 800 WNV-positiven Blutspendern und von 3 transfusionsassoziierten Übertragungen berichtet. Von Übertragungen des FSME-Virus durch frische Ziegen- bzw. Kuhmilch wurde mehrfach berichtet [23]. Inwieweit Zugvögel als Reservoir von Arthropoden-übertragenen Virusinfektionen in Deutschland dienen können, ist unbekannt. Die Vermutung liegt jedoch nahe, dass Arboviren in Einzelfällen durch Zugvögel, z. B. aus Afrika, dem Nahen Osten oder Südost-Europa eingeschleppt werden. Infektionen mit Sindbis-Virus (Ockelbo-Virus) in Südschweden belegen, dass Zugvögel das Virus aus endemischen Gebieten in Afrika nach Mitteleuropa transportieren können [24].

Die Aufrechterhaltung der Arbovirus-Infektion in Arthropodenpopulationen in Trockenzeiten und in Kälteperioden (Winter) wird kontrovers diskutiert. Für verschiedene Erreger wurde gezeigt, dass einerseits infizierte Mücken überwintern können; an-

Tabelle 3

Durch Arboviren hervorgerufene Krankheitssymptome

Genus	Virusspezies	Krankheitssymptome	Infektionswege außer durch Arthropoden ^a	Impfstoff
Flaviviren	Gelbfieber-Virus (YFV)	Milde Verläufe; Fieber, Kopfschmerzen, Ikterus, Leberversagen, Niereninsuffizienz	Nicht berichtet	Lebend
	Dengue-Virus Typ 1–4 (DFV)	Häufig asymptomatisch bzw. geringe Symptome; Fieber, Kopfschmerzen, Konjunktivitis, Muskel- und Gliederschmerzen, Splenomegalie, bei schweren Verläufen: Dengue-hämorrhagisches Fieber, Dengue-Schock-Syndrom	Nadelstichverletzung, Transfusion ^b	Nein
	Japan.-Enzephalitis-Virus (JEV)	Fieber, Kopfschmerzen, Erbrechen, Meningoenzephalitis	Nicht berichtet	Inaktiviert
	West-Nil-Virus (WNV)	Meist asymptomatisch (>80%) Fieber, Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Augenschmerzen, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Exanthem, Lymphadenopathie; Enzephalitis/Meningoenzephalitis	Transfusionen, Organtransplantationen, Muttermilch, Mutter-Kind-Übertragungen	Inaktiviert, für Pferde
	St.-Louis-Enzephalitis-Virus (SLEV)	Meist asymptomatisch (Durchseuchung in Endemiegebieten bis 3,6%); Fieber, Kopfschmerzen, Enzephalitis/Meningoenzephalitis	Nicht berichtet	Nein
	Frühsommermeningoenzephalitis-Virus (mitteleuropäischer bzw. fernöstlicher Typ) (FSMEV/TBEV)	(Asymptomatische Verläufe); grippale Symptome, Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen, Meningoenzephalitis/Enzephalitis	2 Transfusionen (Kumlinge Disease ^{c, d})	Inaktiviert
Alphavirus	Chikungunya-Virus (CHIK-V)	Fieber, Kopfschmerzen, Gelenkschmerzen	Nicht berichtet	Nein
	Eastern equine Encephalitis-Virus (EEEV)	Inapparente Infektionen, Enzephalitis	Nicht berichtet	Für Pferde und Laborpersonal
	Western equine Encephalitis-Virus (WEEV)	Meist inapparent, Fieber, respiratorische Symptome, Myalgien, Enzephalitis	5 Mutter-Kind-Übertragungen	Inaktiviert (Laborpersonal)
	Venezuelan equine Encephalitis-Virus (VEEV)	Hoch- und avirulente Stämme, grippeähnliche Symptome, Enzephalitis	Nicht berichtet	Nein
	Semliki-Forest-Virus (SFV)	Grippeähnlicher Infekt	Nicht berichtet	Nein
	Ross-River-Virus	Grippeähnliche Symptome, Arthritis/Polyarthritis, Ausschläge, Enzephalitis	Nicht berichtet	
	Sindbis-Virus (SINV); Ockelbo-Virus	Fieber, Arthralgie	Nicht berichtet	Nein
Bunyavirus	La-Crosse-Virus (LACV)	Asymptomatische Verläufe in >99%; unspezifische Symptomatik, Beteiligung des Zentralnervensystems mit Nackensteife, Lethargie, Enzephalitis, Epilepsie, Paresen	Nicht berichtet	Nein
	Tahyna-Virus (TAHV)	Fieber, grippeähnliche Symptome (ZNS-Erkrankungen)	Nicht berichtet	Nein
	Inkoo-Virus	Grippeähnliche Symptome (Enzephalitis)	Nicht berichtet	Nein
Nairovirus	Krim-Kongo-hämorrhagisches-Fieber-Virus (CCHFV) (Risikogruppe 4)	Fieber, Schüttelfrost, Kopf- und Gliederschmerzen, Hämorrhagien, Blutungen aus den Körperöffnungen; Letalität bei ca. 20–50%	Nosokomiale Infektionen durch Patientenblut	(Nein)
Phlebovirus	Rift-Valley-Fieber-Virus (RVFV)	Fieber, Kopf- und Muskelschmerzen (1% der symptomatischen Patienten fulminante Hepatitis)	Nicht berichtet	Lebend und inaktiviert für Nutztiere, in Erprobung
	Sandfliegenfieber-Virus (SFNV)	Fieber, Kopfschmerzen, Myalgien, Photophobie, Meningitis	Nicht berichtet	Nein

Tabelle 3 (Fortsetzung)

Durch Arboviren hervorgerufene Krankheitssymptome

Genus	Virusspezies	Krankheitssymptome	Infektionswege außer durch Arthropoden ^a	Impfstoff
Coltivirus	Colorado-Tick-Fever-Virus (CTFV)	Meist milder Verlauf; Fieber, Kopf-, Augen-, Rückenschmerzen, Schwindel, Erbrechen, evtl. Hautexanthem	Nicht berichtet	Nein
Vesiculovirus	Chandipura-Virus (CHPV)	Fieber, Diarrhö, Krämpfe	Nicht berichtet	Nein

^a Für einzelne Erreger wurden Übertragungen durch Nadelstichverletzungen berichtet. Aufgeführt sind Übertragungen durch Blut und Blutkomponenten, Organtransplantation und Mutter-Kind-Übertragungen (in utero bzw. durch Muttermilch).

^b Tsang, 2002 [21].

^c Wahlberg et al. 1989 [22].

^d Pantanowitz et al. 2002 [45].

Tabelle 4

WNV-Erkrankungen bei Menschen in den USA (Stand 14.4.2004)

	2000	2001	2002	2003
WNV-Erkrankungen ^a <i>gesamt</i>	21	66	4.156	9.858
davon WNV-Meningoenzephalitiden (ca. 30%) und WN-Fieber (ca. 68%) und unspezifische Erkrankungen (2%)				
Todesfälle	2	9	284	262

Bei den Erkrankungsfällen betrug das Durchschnittsalter der Personen 55 Jahre (Schwankungsbereich 1 Monat bis 99 Jahre), bei Personen mit WNV-Meningoenzephalitis lag das Durchschnittsalter bei 59 Jahren (Schwankungsbereich 1 Monat bis 99 Jahre) und bei Personen mit WNV-Fieber bei 48 Jahren (Schwankungsbereich 1 bis 93 Jahre). Das Durchschnittsalter der Verstorbenen betrug 78 Jahre (Schwankungsbereich 24 bis 99 Jahre).

^a Quelle: CDC. <http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile/index.htm>.

dererseits hat man jedoch auch nachgewiesen, dass die Viren sowohl in Eiern als auch in Larven und Puppen überwintern oder Trockenperioden überstehen können [25, 26]. Zecken haben im Vergleich zu Mücken sehr lange Lebenszeiten und sind daher in der Lage, bei Blutmahlzeiten Krankheitserreger auch noch nach mehreren Jahren zu übertragen. Bisher gelang es jedoch nicht, in allen Vektoren eine transovarielle Übertragung nachzuweisen [3, 25].

1.3 Epidemiologie

Die Reisetätigkeit des Menschen und der Transport von Tieren sowie deren natürliche Wanderungen (z. B. Zugvögel) tragen zur Verbreitung von Krankheitserregern bei [12, 27]. In den vergangenen Jahren wurden gehäuft Dengue-Virus-Infektionen in Deutschland beobachtet, die durch Fernreisende eingeschleppt wurden (im Jahr 2001 wurden dem RKI 66 und im Jahr

2002 218 Fälle gemeldet) [28]. Für FSME, die durch ein in Deutschland endemisches Arbovirus hervorgerufen wird ([29] ■ **Tabellen 1, 2, 3**), wurden trotz der in Endemiegebieten empfohlenen Impfung in den Jahren 2001 256 und 2002 240 Fälle gemeldet. Es werden jedoch jedes Jahr Fälle von anderen Arbovirus-Infektionen diagnostiziert, die auf Reisen erworben wurden, wie z. B. Sandfliegenfieber (Papataci-Fieber), Rift-Valley-Fieber, Chikungunya-Fieber und Japanische Enzephalitis.

Bisher wurde in Deutschland im Jahr 2003 ein importierter Fall einer West-Nil-Virus-Infektion bestätigt [30]. Diesem Virus wird besondere Aufmerksamkeit gewidmet, da es in den USA erstmals im Jahre 1999 auftrat und sich exponentiell in der Vogelpopulation ausbreitete. 1999 von New York ausgehend, hatte sich WNV bis zum Frühjahr 2003 von der Ostküste bis zur Westküste der USA ausgebreitet. Auch in Kanada und in Mexiko wurden WNV-

Infektionen vor allem bei Vögeln und Pferden beobachtet (vgl. <http://www.cdc.gov>).

Von besonderem Interesse ist, dass im Zuge der Virusausbreitung Übertragungen durch nicht inaktivierte Blutkomponenten, durch Organtransplantationen, durch Muttermilch, aber auch durch diaplazentare Übertragung von der Mutter auf das Kind stattgefunden haben [31, 32, 33, 36]. Bei vielen Arboviren korreliert die Übertragungshäufigkeit mit der Mückenaktivität, entsprechend wurde in den USA eine Häufung von WNV-Infektionen des Menschen in den Monaten Juli bis Oktober beobachtet. Zugvögel und die Wanderbewegung von Vögeln sind wesentliche Faktoren, die die Ausbreitung von WNV in den USA vorangetrieben haben [12]. Die Übertragung bei Vögeln erfolgt in der Regel durch Mückenarten die nur Vögel befallen. Die Infektion der Vögel erfolgt mit einer ausgeprägten Virämie mit hohen Titern (>10⁵ infektiöse Viren/ml). Die Übertragung bei Vögeln erfolgt in der Regel durch Mückenarten, die nur Vögel befallen. Die Übertragung auf den Menschen oder andere Säugetiere, wie etwa das Pferd, erfolgt durch Mückenarten, die sowohl auf Vögeln als auch auf Mammaliern ihre Blutmahlzeit nehmen. Man geht davon aus, dass Mensch und Pferd Fehlwirte sind und eine untergeordnete Rolle bei der Ausbreitung des Erregers spielen, da die Titer im Blut in der virämischen Phase in der Regel nicht ausreichen (beim Mensch ca. 10² bis 10³ Genomäquivalente/ml), um Mücken zu infizieren. Ausgehend von seroepidemiologischen Studien und der Zahl der Krankheitsfälle kann geschlossen werden, dass ein Großteil der Infektionen asymptomatisch bzw. subklinisch verläuft. Seit 1999 beobachtet man eine Zu-

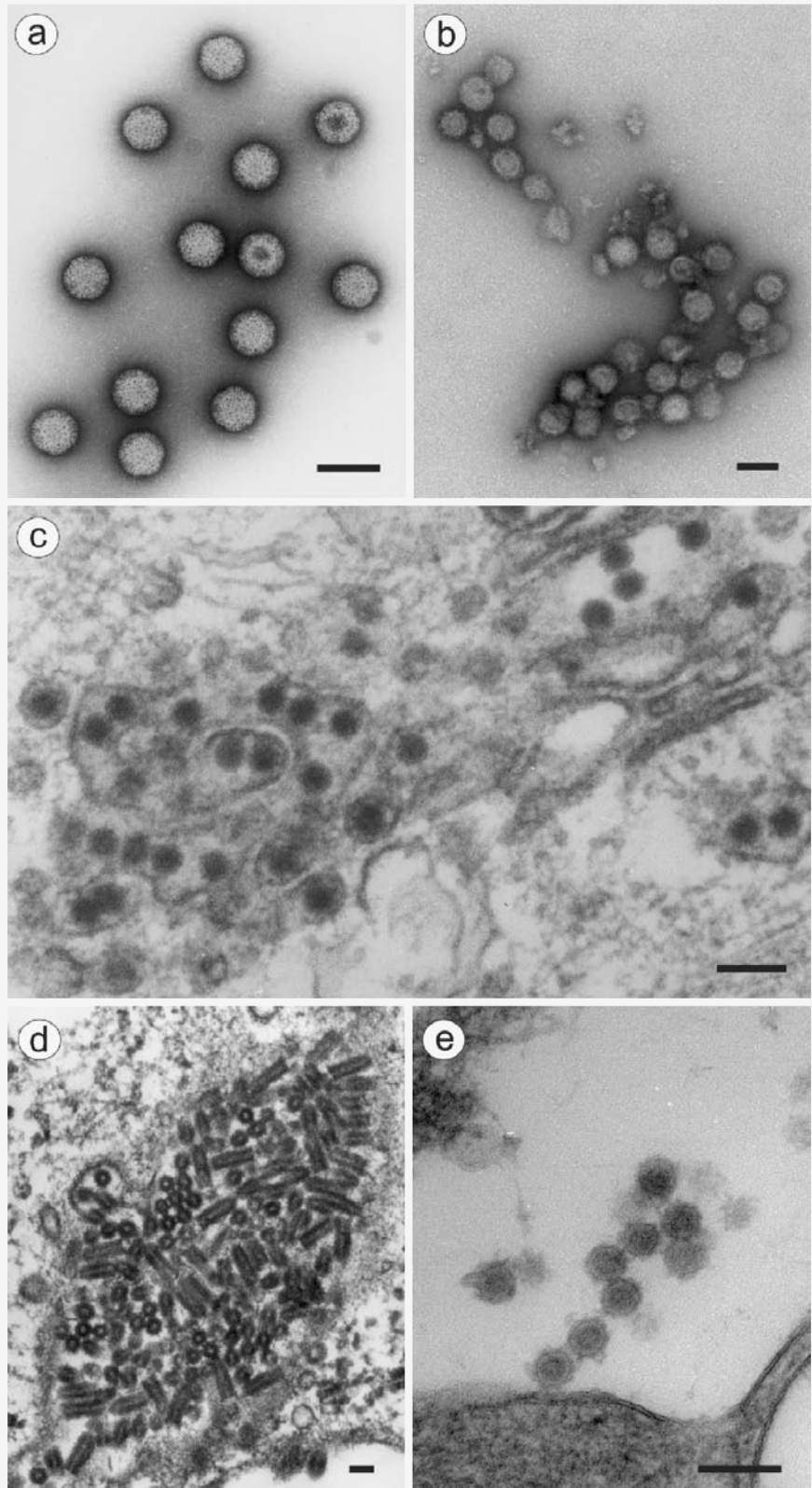


Abb. 1 a ► **Reovirus (Reoviridae; nicht umhüllt).** Negativ-Kontrastierung mit Uranylacetat. **b Sindbis-Virus (Togaviridae; umhüllt).** Negativ-Kontrastierung mit Uranylacetat. **c** Ultradünnschnitt einer West-Nil-Virus-infizierten Zelle; umhüllte Viruspartikel sind in Vakuolen, nicht umhüllte Virus-Corepartikel im Zytoplasma zu erkennen (Negativ-Kontrastierung mit Uranylacetat). **d** Ultradünnschnitt einer Rabies-Virus-infizierten Zelle (Vesikuloviridae; umhüllt). Je nach Schnittebene erscheinen die Viruspartikel geschossförmig (längs geschnitten) oder als Ringe (quer geschnitten). Negativ-Kontrastierung mit Uranylacetat. **e** Ultradünnschnitt einer mit Semliki-Forest-Virus infizierten Zellkultur (Togaviridae; umhüllt, s. auch ▣ Abb. 1b). Von Zellen freigesetzte Viren liegen in Zellzwischenräumen; Negativ-Kontrastierung mit Uranylacetat. Der Balken entspricht 100 nm. Die Aufnahmen wurden dankenswerterweise von Dr. H.R. Gelderblom, Robert Koch-Institut zur Verfügung gestellt. Für die Zusammenstellung danken wir Andreas Kurth, Robert Koch-Institut

nahme an Krankheitsfällen bei Menschen in den USA

Das Verhältnis von Infektionen zu Erkrankungen wird dabei je nach Erreger und untersuchtem Kollektiv mit 20:1 bis 1.000:1 angegeben. Für WNV wird geschätzt, dass weniger als 1% der Infizierten während einer Epidemie an einer Enzephalitis erkranken [37]. Zurzeit werden Untersuchungen durchgeführt, die klären sollen, inwieweit endemische WNV-Infektionen in Deutschland beim Menschen vorkommen. Bedingt durch die hohe Rate an asymptomatisch oder subklinisch verlaufenden Infektionen sind umfangreiche serologische Untersuchungen notwendig, um die Prävalenz von Arbovirus-Infektionen abzuschätzen.

In einzelnen Studien wurde z. B. für FSME gezeigt, dass in deutschen Endemiegebieten etwa 2% der Bevölkerung Antikörper gegen FSME-Virus aufweisen, die nicht auf eine Impfung zurückzuführen waren. Betrachtet man im Vergleich dazu die Anzahl der gemeldeten Erkrankungen, so ist auch hier davon auszugehen, dass viele FSME-Infektionen asymptomatisch oder mit nur leichten Krankheitssymptomen verlaufen.

1.4 Nachweismethoden und Aussagekraft

a) Serologisch

Nur für einen Teil der Arboviren sind Nachweissysteme kommerziell erhältlich (Nachweis für Dengue-Virus IgM, IgG, Antigen; FSME IgG, IgM; WNV-PCR, IgG und IgM). Die virämische Phase beim Menschen ist in der Regel kurz und beträgt nur wenige Tage. In dieser Zeit ist der Virusnachweis durch Virusisolierung in Zellkultur, neugeborenen Mäusen oder im bebrüteten Hühnerrei möglich, wobei sich die Wahl des Anzuchtmediums nach dem jeweiligen Erreger richtet. Häufig werden auch Insektenzellen zur Anzucht von Arboviren verwendet. Mit Auftreten von IgM und IgG ist der Virusnachweis durch Anzucht nicht mehr möglich, jedoch bleibt die PCR für einige weitere Tage positiv. Der Nachweis von spezifischem IgM bzw. ein mindestens vierfacher Titeranstieg in Antikörpernachweissystemen (Immunfluoreszenz, ELISA, Neutralisationstest) wird als beweisend für das Vorliegen einer frischen Infektion ange-

sehen. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist jedoch zu berücksichtigen, dass kreuzreagierende Antikörper auftreten können, hervorgerufen durch Impfungen gegen Gelbfieber-, FSME- oder Japan.-Enzephalitis-Virus bzw. durch Infektionen mit Flaviviren.

b) Genomnachweis

Für eine Vielzahl dieser Viren wurden molekulare Nachweissysteme (RT-PCR, real-time PCR) in der Literatur beschrieben. Verwendet werden dabei für den jeweiligen Erreger konservierte Genombereiche. Eine Differenzierung ist durch die Wahl geeigneter Primer und Sonden möglich. Die PCR-Diagnostik wird in Europa in Speziallaboratorien durchgeführt (Erregerliste und einschlägige Adressen bei <http://www.enivd.de>).

Zumindest bei Flavivirus-Infektionen kann die enge Verwandtschaft der Viren eine Differenzialdiagnose erschweren. Durch die Auswahl geeigneter Primer in der PCR bzw. dem Einsatz des Neutralisationstestes (z. B. Plaquereduktionstest) kann in der Regel eine Differenzialdiagnose gestellt werden.

2. Blut- und Plasmaspender

2.1 Prävalenz und Inzidenz bei Spenderkollektiven

Zur Problematik der Übertragung von Arboviren hat das Scientific Committee on Medicinal Products and Medical Devices (SCMPMD) Stellung genommen [38]. Angaben zur Prävalenz von Arbovirus-Infektionen bei Blutspendern in Deutschland liegen nicht vor.

2.2 Definition von Ausschlusskriterien

Aufgrund der WNV-Epidemie in Nordamerika und Mexiko wurde eine Rückstellung für 4 Wochen von Reiserückkehrern aus diesen Endemiegebieten, begrenzt auf das epidemiologisch relevante Zeitfenster (vom 1.6. bis zum 30.11. jedes Jahres), festgelegt [39]. Darüber hinaus gibt es für die anderen Arboviren keine spezifischen Ausschlusskriterien. Da sich jedoch die Endemiegebiete für viele wichtige Arboviren mit Malariaendemiegebieten überschneiden, erfolgt hierdurch ein indirekter Spen-

derausschluss. Arbovirus-Infektionen treten zudem häufig im Zusammenhang mit Fieber auf und werden damit über die allgemeinen Ausschlusskriterien erfasst. In Australien wurden während einer Dengue-Virus-Epidemie im Norden des Landes im Jahr 2003 zelluläre Blutkomponenten für die Transfusion gesperrt, jedoch nicht das Plasma zur Gewinnung von Plasmaprodukten (<http://www.tga.health.gov.au/bt/emerging.htm>).

2.3 Spendertestung und Aussagekraft

Eine Spendertestung auf Virusgenom der verschiedenen Arboviren findet in Deutschland nicht statt. In den USA und Kanada wird die Spendertestung auf WNV-Virusgenom (RT-PCR) wegen der dortigen epidemiologischen Lage seit dem 1.7.2003 durchgeführt [20, 40]. Auf andere Erreger wird weltweit nicht getestet.

2.4 Spenderbefragung

Entsprechend 2.2 werden Spender nach Reisen in WNV Epidemiegebiete befragt. Darüber hinaus findet keine spezielle Spenderbefragung im Hinblick auf Arbovirus-Infektionen statt. Indirekte Ausschlüsse erfolgen durch Rückstellung wegen Reisen in Malariaendemiegebiete und beim Auftreten von Krankheitssymptomen wie Fieber.

2.5 Spenderinformation und -beratung

Eine Spenderinformation findet nicht statt. Bei Reiseanamnese werden die Spender über eine WNV-spezifische Symptomatik informiert (s. 2.2).

3. Empfänger

3.1 Prävalenz und Inzidenz von blutassoziierten Infektionen und Infektionskrankheiten bei Empfängerkollektiven

Es gibt keine Untersuchungen zu Prävalenz und Inzidenz von Arbovirus-Infektionen in Empfängerkollektiven. Eine Übertragung von Arboviren durch Plasmaderivate, die einem Virusinaktivierungsverfahren unterzogen wurden, ist unwahrschein-

lich, da die relevanten Erreger detergenten-, hitze- bzw. säurelabil sind.

3.2 Abwehrlage (Resistenz, vorhandene Immunität, Immunreaktivität, Alter, exogene Faktoren)

Personen, die in Gelbfieber-Virus-Endemiegebiete reisen, sollten gegen Gelbfieber-Virus geimpft sein (teilweise für die Einreise vorgeschrieben). Eine Impfung gegen FSME-Virus wird für Bewohner von Endemiegebieten und für Reisende dorthin empfohlen.

3.3 Schweregrad und Verlauf der Erkrankung

Wie die Untersuchung von Empfängern WNV-kontaminierter Blutprodukte gezeigt hat, verlaufen die meisten der Infektionen subklinisch, können aber auch zu schweren Erkrankungen (Enzephalitis) und Tod führen. Für Infektionen mit anderen Erregern liegen keine oder nur einzelne Fallberichte vor.

3.4 Therapie und Prophylaxe

Eine gesicherte Therapieempfehlung existiert bisher nicht. Eine aktive Impfpflicht ist möglich für FSME, Gelbfieber und Japanische Enzephalitis.

3.5 Übertragbarkeit

Die Übertragung der Infektion durch nicht inaktivierte Blutkomponenten auf andere Personen ist prinzipiell während der Virämiephase möglich. Übertragungen wurden außer für WNV (s. auch 1.2) jedoch nur für Erreger viraler hämorrhagischer Fieber wie CCHF-Virus berichtet.

3.6 Häufigkeit der Applikation sowie Art und Menge der Blutprodukte

Aus den vorliegenden Berichten kann für Deutschland nicht auf ein erhöhtes Risiko durch häufige Applikation eines Produktes geschlossen werden. Eine Übertragung kann nur über nicht virusinaktivierte Präparate (z. B. Erythrozyten, Thrombozyten) erfolgen.

4. Blutprodukte

4.1 Belastung des Ausgangsmaterials und Testmethoden

Über die Belastung von Plasmapools liegen bisher mit Ausnahme von WNV keine Angaben vor. Die Untersuchung der Ausgangsmaterialien ist prinzipiell mit molekularen Methoden (RT-PCR, TaqMan-PCR) möglich. Während der WNV-Epidemie im Jahr 2003 in den USA wurde in virämischen Blutspendern eine durchschnittliche Belastung von $2,5 \cdot 10^4$ geq/ml und ein Maximum von $3,9 \cdot 10^5$ geq/ml festgestellt. In den Endemiegebieten in den USA wurde eine Prävalenz von 1 in 230 Spenden (0,4%) gefunden und für die USA 2003 insgesamt eine Prävalenz von 1 in 4.200 Spenden (0,02%) berichtet. Aus diesen Daten wurde die mögliche Belastung eines Plasmapools mit WNV errechnet und eine Belastung zwischen $1,7 \cdot 10^3$ geq/ml (unter Annahme der höchsten Prävalenz und Belastung der Einzelspende) und 6 geq/ml (unter Annahme der durchschnittlichen Prävalenz von 0,02% und einer durchschnittlichen Belastung der Einzelspende) angegeben [41]. Diese Zahlen sind auf nicht-endemische Gebiete, z. B. Deutschland, nicht übertragbar. Außerhalb eines epidemischen Geschehens ist eine sehr geringe Prävalenz zu erwarten, die, wenn überhaupt, zu einer weit kleineren Belastung von Plasmapools führen würde.

4.2 Möglichkeiten zur Abtrennung und Inaktivierung von Infektionserregern

Verschiedene Arboviren bzw. Vertreter der entsprechenden Virusfamilien (z. B. Gelbfieber-Virus, Sindbis-Virus, Semliki-Forest-Virus, FSME-Virus, WNV, Vesikuläres Stomatitis-Virus) wurden und werden zur Validierung von Eliminierungs- und Virusinaktivierungsverfahren bei der Produktion von Plasmaderivaten (z. B. Gerinnungsfaktoren, Immunglobuline) eingesetzt. Besonders untersucht wurde die Wirksamkeit von Inaktivierungsverfahren für WNV, und es wurde überzeugend nachgewiesen, dass WNV ebenso inaktiviert wird wie Modellviren (z. B. Bovines Virusdiarrhoe-Virus, BVDV), die zum Nachweis der Hepatitis-C-Virus-

(HCV-)Sicherheit von Plasmaderivaten für alle Produkte gefordert sind.

Insgesamt zeigt sich, dass Arboviren empfindlich sind gegen Hitze und Detergenzien und dass sie daher, insbesondere durch diese Verfahrensschritte, effizient inaktiviert werden [42, 43, 44].

4.3 Praktikabilität und Validierbarkeit der Verfahren zur Eliminierung/Inaktivierung von Infektionserregern

Vertreter der Virusfamilien der Arboviren werden für die Untersuchung der Wirksamkeit von Inaktivierungsverfahren eingesetzt. Die Vergleichbarkeit der Erreger-eigenschaften ist insbesondere für WNV gut untersucht. Die für alle Plasmaderivate geforderte Untersuchung mit Modellviren für HCV (z. B. BVDV oder Sindbis-Virus) gibt somit auch Aufschluss über die Wirksamkeit der Verfahrensschritte für die Inaktivierung von WNV und anderen Arboviren.

5. Bewertung

Generell ist das Risiko einer transfusionsassoziierten Übertragung von Arboviren in Deutschland derzeit extrem niedrig. Da Arbovirus-Infektionen häufig asymptomatisch oder subklinisch verlaufen, können nur epidemiologische Studien Aufschluss über das Risiko einer Übertragung solcher Erreger geben. Das Auftreten von Fieber und zentralnervösen Störungen 2 bis 14 Tage nach Transfusion von nicht inaktivierten Blutprodukten könnte ein Hinweis auf eine transfusionsassoziierte Arbovirus-Infektion sein.

Die Verbreitungsgebiete verschiedener Arboviren überschneiden sich teilweise mit Malariaendemiegebieten. Daher werden durch den Ausschluss von Reisenden in Malariaendemiegebiete auch Infektionen mit Arboviren erfasst. Spezifische Ausschlusskriterien gibt es mit Ausnahme der Rückstellung von Reiserückkehrern aus Nordamerika und Mexiko aufgrund der WNV-Epidemie nicht. Aufgrund der für Deutschland vorliegenden Daten zur Epidemiologie und dem Infektionsverlauf von Arbovirus-Infektionen sind zurzeit keine über die für WNV getroffenen Maßnahmen hinausgehenden

Empfehlungen zur Spenderauswahl notwendig. Reisende in Endemiegebiete von Arbovirus-Infektionen, in denen wie z. B. in den USA hinsichtlich WNV eine akute Epidemie abläuft, werden als Blutspender für einen angemessenen Zeitraum (4 Wochen) für die Gewinnung von zellulären oder nicht inaktivierten Blutkomponenten zurückgestellt.

Dieses Papier wurde fertig gestellt am 28.4.2004 und vom Arbeitskreis Blut am 22.6.2004 verabschiedet. Es wurde erarbeitet von den Mitgliedern der Untergruppe „Bewertung Blut-assoziiertes Krankheitsereignis“ des Arbeitskreises Blut:

Dr. Johannes Blümel, Prof. Dr. Reinhard Burger, Prof. Dr. Wolfram Gerlich, Prof. Dr. Lutz Gürtler, Dr. Margarethe Heiden, Dr. Walter Hitzler, Prof. Dr. Dr. Bernd Jansen, Dr. Horst Klamm, Dr. Hans Lefèvre, Prof. Dr. Johannes Löwer, Prof. Dr. Wolf-Dieter Ludwig, Dr. Thomas Montag-Lessing, Dr. Ruth Offergeld, Dr. Arnold Paessens, Prof. Dr. Georg Pauli, Prof. Dr. Rainer Seitz, Dipl.-Med. Uwe Schlenkrich, Dr. Hannelore Willkommen

6. Literatur

1. Biostoffverordnung. Verordnung zur Umsetzung von EG-Richtlinien über den Schutz der Beschäftigten gegen Gefährdung durch biologische Arbeitsstoffe bei der Arbeit (1999) <http://www.bmwa.bund.de/Redaktion/Inhalte/Downloads/BioStoffV.property=pdf.pdf>
2. BG-Chemie. Sichere Biotechnologie; Eingruppierung biologischer Agenzien: Viren. Merkblatt B 004; 4/98; Berufsgenossenschaft der Chemischen Industrie
3. Mellor PS (2000) Replication of arboviruses in insect vectors. *J Comp Pathol* 123:231–247
4. Takahashi M (1976) The effect of environmental and physiological conditions of *Culex tritaeniorhynchus* on the pattern of transmission of Japanese encephalitis virus. *J Med Entomol* 13:275–284
5. Hardy JL, Rosen L, Kramer LD et al. (1980) Effect of rearing temperature on transovarial transmission of St. Louis encephalitis virus in mosquitoes. *Am J Trop Med Hyg* 29:963–968
6. Gray SM, Banerjee N (1999) Mechanisms of arthropod transmission of plant and animal viruses. *Microbiol Mol Biol Rev* 63:128–148
7. Tesh RB, Modi GB (1983) Growth and transovarial transmission of Chandipura virus (Rhabdoviridae: Vesiculovirus) in *Phlebotomus papatasi*. *Am J Trop Med Hyg* 32:621–623
8. Zeller HG, Cornet JP, Camicas JL (1994) Experimental transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus by West African wild ground-feeding birds to *Hyalomma marginatum rufipes* ticks. *Am J Trop Med Hyg* 50:676–681
9. Rosen L (1981) Transmission transovarienne des arbovirus par les moustiques. [Transovarial transmission of arboviruses by mosquitoes (author's transl)]. *Médecine tropicale: revue du Corps de santé colonial* 41:23–29
10. Danielová V, Holubová J, Pejčoch M, Daniel M (2002) Potential significance of transovarial transmission in the circulation of tick-borne encephalitis virus. *Folia Parasitol* 49:323–325
11. Costero A, Grayson MA (1996) Experimental transmission of Powassan virus (Flaviviridae) by *Ixodes scapularis* ticks (Acari: Ixodidae). *Am J Trop Med Hyg* 55:536–546
12. Rappole JH, Derrickson SR, Hubálek Z (2000) Migratory Birds and Spread of West Nile Virus in the Western Hemisphere. *Perspectives. Emerg Infect Dis* 6:319–328
13. Kaiser R, Kern A, Kampa D, Neumann-Haefelin D (1997) Prevalence of antibodies to *Borrelia burgdorferi* and tick-borne encephalitis virus in an endemic region in southern Germany. *Zentralbl Bakteriol* 286:534–541
14. Dobler G (1996) Arboviruses causing neurological disorders in the central nervous system. *Arch Virol* 11 [Suppl]:33–40
15. Schmitz H, Emmerich P, ter Meulen J (1996) Imported tropical virus infections in Germany. *Arch Virol* 11 [Suppl]:67–74
16. Schwarz TF (1996) Imported vector- and rodent-borne virus infections – an introduction. *Arch Virol* 11 [Suppl]:3–11
17. Schwarz TF, Jäger G, Gilch S et al. (1996) Travel-related vector-borne virus infections in Germany. *Arch Virol* 11 [Suppl]:57–65
18. Süß J, Schrader C (2004) Durch Zecken übertragene humanpathogene und bisher als apathogen geltende Mikroorganismen in Europa. Teil I: Zecken und Viren. *Bundesgesundheitsforsch Gesundheitsforsch Gesundheitschutz* 47:392–404
19. Fiedler M, Jäger G, Kaiser R, Roggendorf M (1999) TBE epidemiology in Germany (1997–1998). In: Süß J, Kahl O (eds) 5th International Potsdam Symposium (IPS-V) on Tick-borne Diseases: tick-borne encephalitis and Lyme borreliosis. *Zentralbl Bakteriol* 289:579–582
20. MMWR (2004) West Nile virus screening of blood donations and transfusion-associated transmission – United States 2003, 53:281–284
21. Tsang C (2002). Local Dengue Fever Cases in 2002. *Public Health and Epidemiology Bulletin (special Edition)* http://www.info.gov.hk/dh/diseases/ph&eb/spe_v11n5.htm
22. Wahlberg P, Saikku P, Brummer-Korvenkontio M (1989) Tick-borne viral encephalitis in Finland. The clinical features of Kuumlinge disease during 1959–1987. *J Internal Med* 225:173–177
23. CDC. <http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/arbor/arb-det.htm>
24. MMWR (2002) Possible West Nile virus transmission to an infant through breast-feeding – Michigan, 51:877–878
25. Lundström JO (1999) Mosquito-borne viruses in western Europe: a review. *J Vector Ecol* 24:1–39
26. Rosen L (1987) Overwintering mechanisms of mosquito-borne arboviruses in temperate climates. *Am J Trop Med Hyg* 37 [3 Suppl]:695–765
27. Fish D (2000) Arboviral ecology and the prospect for overwintering of West Nile virus. West Nile Virus Action Workshop; January 19–21, 2000; Tarrytown, New York, USA. Proceedings of the West Nile Virus Action Workshop. 2000. Wildlife Conservation Society, International Conservation, Bronx, NY., p 14
28. Gubler DJ (1996) Arboviruses as imported disease agents: the need for increased awareness. *Arch Virol* 11 [Suppl]:21–32
29. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch 2002 <http://www.rki.de/INFJEKT/IFSG/JAHRBUCH-2002.PDF>
30. Epidemiologisches Bulletin (2003) Risikogebiete der Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME) in Deutschland. *Epidemiol Bull* 20:155–159
31. Epidemiologisches Bulletin (2003) West-Nil-Fieber: Erster importierter Erkrankungsfall in Deutschland. *Epidemiol Bull* 39:320
32. Iwamoto M, Jernigan DB, Guasch A et al. (2003) Transmission of West Nile virus from an organ donor to four transplant recipients. *N Engl J Med* 348:2196–2203
33. MMWR (2002) Update: Investigations of West Nile virus infections in recipients of organ transplantation and blood transfusion. 51:833–836
34. MMWR (2002) Update: Investigations of West Nile virus infections in recipients of organ transplantation and blood transfusion. 51:879
35. MMWR (2002) WNV infections in recipients of blood transfusion and organ transplantation. 51:884, 895
36. MMWR (2002) Investigations of West Nile virus infections in recipients of blood transfusions. 51:973–974
37. Biggerstaff BJ, Petersen LR (2002) Estimated risk of West Nile transmission through blood transfusion during an epidemic in Queens, New York City. *Transfusion* 42:1019–1026
38. SCMPMD (2003) Opinion of the Scientific Committee on Medicinal Products and Medical Devices on „The impact of arthropod borne diseases (including WNV) on the safety of blood used for transfusion as well as organs used for transplantation in the European Community“. Adopted by the SCMPMD during the 24th plenary meeting of 16 October 2003. European Commission C7/SANCO(SCMPMD/2003/00025 final D(03) http://europa.eu.int/comm/health/ph_risk/committees/scmp/documents/out49_en.pdf
39. Bekanntmachung des Paul-Ehrlich-Instituts vom 02. September 2003 über die Zulassung von Arzneimitteln/Abwehr von Arzneimittelsrisiken – Anordnung des Ausschlusses von Blutspendern zur Verhinderung einer möglichen Übertragung des West-Nil-Virus durch zelluläre Blutprodukte oder gefrorenes Frischplasma. Bundesanzeiger Nr. 180 vom 25.09.2003, S 21665, und Bekanntmachung des Paul-Ehrlich-Instituts vom 25.05.2004 über die Zulassung von Arzneimitteln/Abwehr von Arzneimittelsrisiken – Änderung der Anordnung vom 02.09.2003 über den Ausschluss von Blutspendern zur Verhinderung einer möglichen Übertragung des West-Nil-Virus durch zelluläre Blutprodukte oder gefrorenes Frischplasma
40. Hollinger FB, Kleinman S (2003) Transfusion transmission of West Nile virus: a merging of historical and contemporary perspectives. *Review. Transfusion* 43:992–997
41. Kreil TR (2003) 77th Blood Products Advisory Committee Meeting, 18 September 2003, Gaithersburg, Maryland <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/transcripts/3982t1.htm>
42. Food and Drug Administration, Blood Products Advisory Committee, March 13–14, 2003, Briefing Information <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3940b1.htm>
43. Kreil TR, Berting A, Kistner O, Kindermann J (2003) West Nile virus and the safety of plasma derivatives: verification of high safety margins, and the validity of predictions based on model virus data. *Transfusion* 43:1023–1028
44. CPMP Position Statement on West Nile Virus and Plasma-Derived Products, EMEA/CPMP/BWP/3752/03 <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/bwp/375203en.pdf>
45. Pantanowitz L, Telford III SR, Cannon ME (2002) Tick-borne diseases in transfusion medicine. *Transfusion Med* 12:85–106