

Durch Blut übertragbare Infektionen – Aktueller Kenntnisstand, aktuelle Datenlage^{*} –

Transfusion-transmitted infections – current knowledge and data

R. Offergeld

Robert Koch-Institut, Berlin

► **Zusammenfassung:** Die Infektionssicherheit von Transfusionen ist in Deutschland außerordentlich hoch. Das System der Haemovigilanz schließt die epidemiologische Überwachung der Spenderpopulation hinsichtlich HIV-, HCV-, HBV- und Syphilis-Infektionen ein. Anhand der Daten von 2003/2004 wird das Restrisiko einer unerkannt infektiösen Spende auf <1:3 Mio. für HIV, <1:5 Mio. für HCV und ca. 1:400.000 für HBV-Infektionen geschätzt. Infektionen mit dem West-Nil-Virus stellen in Deutschland, anders als in den USA, derzeit kein Risiko für Transfusionsempfänger dar. Im Hinblick auf eine mögliche Übertragung der Variante Creutzfeld-Jakob-Krankheit sind in Deutschland eine große Anzahl vorsorglicher Maßnahmen implementiert worden, so dass angesichts der derzeitigen epidemiologischen Situation das Übertragungsrisiko als äußerst gering eingeschätzt wird.

► **Schlüsselwörter:** Bluttransfusion – Virusinfektion – Restrisiko – Variante CJK.

► **Summary:** In Germany, the level of safety of blood transfusions in terms of non-transmission of infections, is high. The system of haemovigilance includes the epidemiological monitoring of the donor population with regard to HIV, HBV and syphilis infections. On the basis of the 2003/2004 data, the estimated residual risk of an undetected infectious donation is less than 1:3 mio. for HIV, less than 1:5 mio for HCV, and approximately 1:400,000 for HBV infections. In contrast to the USA, in Germany, infections with the West Nile virus are currently not a risk for transfusion recipients. With regard to the possible transmission of the variant Creutzfeld Jakob disease, a large number of precautionary measures have been implemented in Germany, so that, in view of the current epidemiological situation, the transmission risk is considered to be extremely low.

► **Keywords:** Blood Transfusion – Viral Infection – Residual Risk – Variant CJD.

Grundsätzlich kann jeder Erreger, der sich im Laufe einer Infektion im Blut befindet, bei der Spende in

das Blutprodukt gelangen und potenziell zu einer transfusionsassoziierten Infektion führen. Dies betrifft alle Arten von Erregern: Viren, Bakterien, Parasiten und pathologische Prionen. Alle Blutspenden werden regelmäßig auf das Vorliegen von HI-Viren (HIV), Hepatitis-C-Viren (HCV), Hepatitis-B-Viren (HBV) und Syphilis untersucht. Doch auch parasitäre Erkrankungen wie Malaria oder Chagas-Krankheit sind aufgrund der Reisetätigkeit der möglichen Blutspender von Relevanz [1]. Die neuartige Erregergruppe der pathologischen Prionen als vermutete Auslöser der Variante Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJK) ist aktuell ebenfalls ins Blickfeld geraten [2]. Ziel des vorliegenden Beitrags ist es, den aktuellen Stand der Belastung der Spenderpopulation mit HIV, HCV, HBV und Syphilis darzustellen und die geschätzten Restrisiken für unerkannt infektiöse Spenden darzulegen. Weiter sollte die Epidemiologie der West-Nil-Virus (WNV)-Infektion am Beispiel der USA verdeutlicht und mögliche Konsequenzen für die deutsche Situation dargestellt werden. Zuletzt geht der Artikel noch auf die Situation im Hinblick auf vCJK und Bluttransfusionen in Deutschland ein.

Infektionen mit HIV, HCV, HBV und Syphilis unter Blutspendern

In Deutschland sind seit 1999 alle Blutspende-einrichtungen gemäß § 22 Transfusionsgesetz dazu verpflichtet, die Anzahl der auf HIV, HCV, HBV und Syphilis bestätigt positiv getesteten Blutspender unter Angabe der Gesamtzahl der spendenden Personen anonymisiert an das Robert Koch-Institut zu melden [3]. Der Anteil der infizierten Blutspender ist niedrig. Vergleicht man die Daten für Neuspender, d.h. Personen, die sich erstmalig in einem Blutspendedienst vorstellen, über den 6-Jahreszeitraum 1999 - 2004, so erkennt man einen relativ konstanten Verlauf der HCV-, HBV- und Syphilisinfektionszahlen (Abb. 1).

Im Hinblick auf die HIV-Infektionen war von 1999 bis 2003 ein signifikanter Anstieg zu beobachten [4,5,6,7]. Die HIV-Infektionszahlen im Jahr 2004

* Rechte vorbehalten

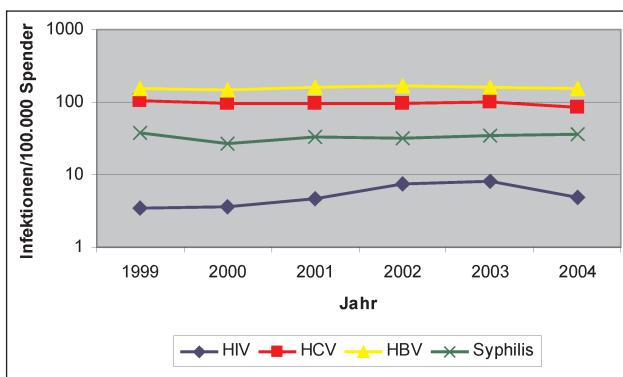


Abb. 1: HIV-, HCV-, HBV- und Syphilisprävalenz unter Neuspendern 1999-2004.

Genehmigter Nachdruck aus [7], © Springer Verlag 2005.

► waren wieder leicht rückläufig. Dennoch bedarf dieser Trend der sorgfältigen Beobachtung und weiterer Analysen.

Bei den Infektionen unter Mehrfachspendern, d.h. Personen, die im Blutspendedienst mindestens eine serologische Voruntersuchung hatten, erkennt man in demselben Betrachtungszeitraum einen signifikanten Abfall der HCV-Infektionen zwischen 1999 und 2003. Die inzidenten HBV-Infektionen zeigen seit 2001 ebenfalls einen abfallenden Trend. Hingegen erkennt man bei den Syphilis-Infektionen seit 2000 und den HIV-Infektionen seit 2001 einen ansteigenden Trend (Abb. 2).

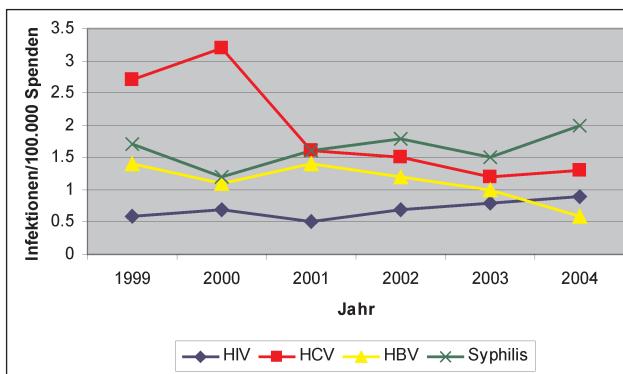


Abb. 2: HIV-, HCV-, HBV- und Syphilis-Serokonversionen unter Mehrfachspendern 1999 - 2004.

(Genehmigter Nachdruck aus [7], © Springer Verlag 2005).

Um weitergehende Erkenntnisse zu Risikofaktoren für den Erwerb einer HIV-Infektion unter Blutspendern zu gewinnen, führt das Robert Koch-Institut derzeit eine bundesweite Fall-Kontroll-Studie durch. Vergleicht man die aktuellen Daten aus Deutschland mit publizierten internationalen Daten, z.B. aus der Schweiz, Großbritannien und Frankreich, so erkennt man, dass sich die Häufigkeit von HIV-Infektionen

sowohl bei Erst- als auch bei Mehrfachspendern nicht signifikant unterscheidet [8,9,10]. Die etwas höhere Häufigkeit von HCV- und HBV-Infektionen in beiden Spendergruppen in Deutschland bzw. in der Schweiz könnte z.B. auf eine vermutete höhere Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung zurückzuführen sein.

Schätzung des Risikos einer unerkannt infektiösen Spende

Es ist ein berechtigtes Anliegen sowohl von Patienten als auch von Behandlern zu erfahren, wie hoch das mit einer Transfusion assoziierte Infektionsrisiko ist. Da die tatsächlichen Virusübertragungen durch Transfusionen äußerst seltene Ereignisse darstellen, müsste man eine sehr große Anzahl von Transfusionsempfängern infektionsserologisch nachuntersuchen, um aus der festgestellten Anzahl der Übertragungen eine statistisch zuverlässige Aussage über das Restrisiko ableiten zu können. Darüber hinaus wird nicht jede transfusionsassoziierte Infektion erkannt und gemeldet. Daher wurden mathematische Modelle entwickelt, welche die Anzahl der unter Blutspendern diagnostizierten Infektionen zu den nicht erkannten Infektionen in Bezug setzen. Diese ergeben sich im Wesentlichen aus so genannten Fensterphasenspenden in der Frühphase der Infektion, wenn der Erreger noch nicht durch die angewendeten Testverfahren erkannt werden kann. Die Wahrscheinlichkeit, dass eine infektiöse Fensterphasenspende unerkannt in den Verkehr gelangt, wird somit mit folgender Formel abgeschätzt [11]:

$$\text{Inzidenzrate} \times \text{Dauer der Fensterphase}$$

In Deutschland kann für den Zeitraum 2003/2004 anhand dieser Formel geschätzt werden, dass die Wahrscheinlichkeit einer unerkannten Fensterphasenspende unter Anwendung der derzeit vorgeschriebenen Testverfahren (Nachweis von HIV-1 und HCV-Genom mittels Nukleinsäureamplifikationstechnik - NAT, HBsAg) für HIV bei kleiner 1:3 Millionen für HCV kleiner 1:5 Millionen und für HBV bei ungefähr 1:400.000 liegt. Die Limitationen solcher Restrisikoschätzungen müssen insbesondere beim internationalen Vergleich dieser Daten berücksichtigt werden, da die mathematischen Modelle häufig den Besonderheiten der Daten der einzelnen Länder angepasst werden [12].

West-Nil-Virus-Infektion

Ein weiterer Erreger mit Relevanz für die Transfusionsmedizin ist das West-Nil-Virus, ein umhüll-

► tes RNA-Virus aus der Gruppe der Flaviviridae, das in Afrika, im Nahen Osten, in Nord- und Mittelamerika und auch in einigen Regionen Europas endemisch ist. Es wird durch Mücken übertragen, die grundsätzlich auch in unseren Breitengraden heimisch sind. Die WNV-Infektion ist eine Vogelinfektion, der Mensch ist ein Fehlwirt. Kommt es zur Infektion beim Menschen, so verlaufen ca. 80% der Infektionen asymptomatisch, ca. 20% der Infizierten entwickeln ein West-Nil-Fieber mit grippeartigen Beschwerden und bei einem kleinen Teil der Patienten (ca. 1%) entwickelt sich eine potenziell tödliche Enzephalitis/Meningoenzephalitis [13]. WNV gelangte durch die seit 1999 ablaufende Epidemie in den USA erneut ins Blickfeld. Dort stieß das Virus auf eine „naive“ Vogelpopulation und konnte sich in 6 Jahren von Osten nach Westen auf dem gesamten Kontinent ausbreiten. Die gemeldeten menschlichen Krankheitsfälle erreichten im Jahr 2003 mit 9.858 einen vorläufigen Höhepunkt. Ein Ende der Epidemie ist jedoch derzeit nicht absehbar. Auch wenn die Virämie bei WNV-Infektionen nicht lang anhält, so war bei der großen Zahl an asymptomatisch Infizierten wahrscheinlich, dass von diesen auch einige Blutspender waren. Im Jahr 2002 wurden insgesamt 23 transfusionsassoziierte WNV-Infektionen in den USA erkannt, von denen mehr als die Hälfte schwerwiegend, z.T. tödlich verlief [14]. Dies lag auch an der eingeschränkten Immunkompetenz einiger Empfänger. Nach diesen Übertragungen wurde in den USA die Testung aller Blutspenden auf WNV mittels Minipool-NAT angeordnet und sei 01.07.2003 in den Sommer- und Herbstmonaten durchgeführt. Doch auch nach Einführung der Minipool-NAT-Testung kam es zu einzelnen transfusionsassoziierten Infektionen durch Spender mit sehr geringer Viruslast. Daraufhin wurden die Auflagen für die Testung dahingehend modifiziert, dass u.a. in Gebieten mit hoher WNV-Inzidenz eine Einzelpendente-NAT durchgeführt werden muss. Weiterhin wurde die Rückstellung von positiv getesteten Spendern zum Ausschluss protrahierter Virämien von 4 auf 8 Wochen ausgedehnt und in Gebieten mit warmem Klima, wo die Mücken das ganze Jahr aktiv sind, ist nun auch eine ganzjährige Testung vorgeschrieben. In Europa wurden einige Einzelfälle von humanen WNV-Infektionen sowie kleinere WNV-Ausbrüche beobachtet (z.B. in Portugal, Südfrankreich, Rumänien) [15,16,17]. Ebenso wurden Infektionen bei Pferden in Südeuropa festgestellt. In Deutschland sind einzelne reiseassoziierte Fälle nach Aufenthalt in den USA bekannt geworden [18]. Um zu prüfen, ob das Virus auch bei uns endemisch ist, hat das Robert Koch-Institut Seroprävalenzuntersuchungen bei mutmaßlich besonders exponierten Menschen durchge-

führt. Die vorläufigen Ergebnisse zeigen, dass es derzeit keinen Hinweis auf eine endemische Verbreitung von WNV in Deutschland gibt. Die derzeitige 4-wöchige Rückstellung von Blutspendern, die aus Endemiegebieten zurückkehren, ist für die Blutsicherheit ausreichend.

Variante Creutzfeldt-Jakob-Krankheit

Von besonderer Bedeutung für das Blutspendewesen ist der Erreger der Variante Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJK). Mitte der 1990er Jahre wurden erstmals im Vereinigten Königreich Großbritannien und Nordirland (VK) Fälle von vCJK diagnostiziert [19]. Der Verlauf dieser neurodegenerativen Erkrankung unterschied sich in Verlauf und Pathologie von der sporadischen CJK und betraf sehr junge Patienten. Man nimmt heute an, dass die Erkrankung durch die orale Aufnahme von mit BSE kontaminiertem Rindfleisch verursacht wurde. Es wird vermutet, dass das infektiöse Agens ein pathologisches gefaltetes Einweißmolekül, ein so genanntes Prion ist [20]. Im VK sind bislang die größte Anzahl an vCJK-Fällen aufgetreten, weltweit wurden bis zum 31.03.2006 189 Fälle diagnostiziert. In Deutschland und in der Schweiz sind keine Fälle aufgetreten. Alle Personen, die Symptome der Erkrankung entwickelt haben, waren im Codon 129 des Prionproteingens homozygot für Methionin, so dass vermutet wird, dass mit dieser genetischen Konstellation eine besondere Empfänglichkeit für die Erkrankung verbunden ist. vCJK ist deshalb von besonderer Bedeutung für die Transfusionsmedizin, weil aufgrund einer Reihe von Tierexperimenten und drei wahrscheinlichen Übertragungsfällen im VK eine Blutübertragbarkeit anzunehmen ist [21,22,23]. Die Erkrankung zeichnet sich jedoch durch eine jahrlange Inkubationszeit aus, in der die Infizierten durch die üblichen Spenderauswahlkriterien nicht ausgeschlossen werden. Tierexperimentelle Befunde deuten jedoch auf eine Infektiosität in der Inkubationszeit hin [24]. Ob diese während der gesamten Inkubationszeit vorhanden ist und in welchem Ausmaß ist derzeit noch unklar. Ein Testverfahren für die Untersuchung an Blutproben steht derzeit nicht zur Verfügung und die jetzt z.T. neu eingesetzten Verfahren zur Pathogenaktivierung von labilen Blutkomponenten sind aufgrund ihres Wirkprinzips nicht geeignet, Prionen signifikant abzureichern. Eine ganze Reihe von vorsorglichen Maßnahmen sind zur Reduktion des vCJK-Übertragungsrisikos eingeführt worden, u.a. die universelle Leukozytendepletion, die experimentell eine mindestens 50% Abreicherung der Prionen bewirkt, und der Ausschluss von Personen, die durch längeren Aufenthalt, Operation oder Transfusion im VK eine ►

► mögliche größere Exposition gegenüber den pathologischen Prionen hatten. Im VK wurden in der Zusammenarbeit der Nationalen vCJK-Überwachungseinheit in Edinburgh und dem National Blood Service Rückverfolgungsverfahren sowohl vom Spender ausgehend als auch vom Empfänger ausgehend durchgeführt (Transfusion medicine epidemiology review, TMER): 66 Blutprodukte von 18 vCJK-Patienten, die zuvor Blutspender gewesen waren, konnten nachverfolgt werden. Alle erreichbaren Empfänger wurden informiert und beraten und werden weiter beobachtet. Von den 7 vCJK-Patienten, die vor Symptombeginn transfundiert wurden, konnte bei 5 ein Rückverfolgungsverfahren durchgeführt werden. Diese 5 vCJK-Patienten erhielten insgesamt 120 Blutkomponenten, wobei ein Patient massiv-transfundiert wurde. Die Spender dieser Komponenten wurden ebenfalls informiert und werden weiter beobachtet. Durch diese Rückverfolgungsverfahren konnte 2003 eine wahrscheinliche vCJK-Übertragung identifiziert werden: Der Empfänger hatte 1996 nicht leukozytendepletierte Erythrozytenkonzentrate erhalten [21]. Einer der Spender erkrankte 3 ½ Jahre nach der Transfusion an vCJK. Der Empfänger erkrankte 6 ½ Jahre nach der Transfusion ebenfalls an vCJK. Beide Infektionen wurden neuropathologisch gesichert und beide Betroffenen waren im Codon 129 des Prionproteingens homozygot für Methionin, wie alle anderen bisher untersuchten klinischen Fälle auch. Da das Alter des Empfängers deutlich außerhalb des üblichen Erkrankungsalters bei vCJK-Patienten lag, wird angenommen, dass die Infektion mit hoher Wahrscheinlichkeit durch die Transfusion erworben wurde. Mit dem gleichen Surveillancesystem konnte 2004 ein weiterer Zusammenhang zwischen Transfusionen und dem Erreger der vCJK identifiziert werden. Ein anderer Empfänger erhielt 1999 nicht leukozytendepletierte Erythrozytenkonzentrate [22]. Der Spender erkrankte ein Jahr nach der Spende an vCJK. Der Empfänger verstarb ohne Hinweis auf eine neurologische Erkrankung 2004 an einem rupturierten Aortenaneurysma. Aufgrund der Erfassung dieses Patienten im TMER wurde eine Obduktion durchgeführt und Gewebe spezifisch auf das Vorhandensein von pathologischen Prionen untersucht. Die Untersuchung erbrachte den Nachweis von Prionen in einem cervikalen Lymphknoten und in der Milz, jedoch nicht im zentralen Nervensystem. Dieser Patient war im Codon 129 des Prionproteingens – anders als die klinisch erkrankten Patienten – heterozygot (Methionin/Valin). Dieser Fall entfachte die Diskussion, ob die Empfänglichkeit für die vCJK auslösenden Prionen auf die Gruppe der in diesem Genlokus homozygoten beschränkt ist, oder ob auch

heterozygote, die in Deutschland am häufigsten vertreten sind, erkranken können, u.U. nach einer längeren Inkubationszeit. Alternativ käme ein asymptomatischer Trägerstatus mit unbestimmter Infektiosität in Betracht. Der Verlauf der vCJK-Epidemie im VK zeigt nach einem Gipfel an Erkrankungen im Jahr 2001 einen rückläufigen Trend. Unterstellt man eine längere Inkubationszeit bei Heterozygotie, so könnte die epidemiologische Kurve einen zweiten (größeren) Gipfel zeigen. Erst kürzlich wurde über dasselbe Surveillancesystem ein dritter Fall identifiziert [23]. Dieser Patient entwickelte Symptome einer vCJK, nachdem er 8 Jahre zuvor ein nicht leukozytendepliertes Erythrozytenkonzentrat erhalten hatte, dessen Spender 20 Monate nach der Spende an vCJK erkrankte. Aufgrund der vielen offenen Fragen im Hinblick auf vCJK wird die Bedeutung einer sorgfältigen und effektiven Surveillance deutlich. CJK und vCJK sind in Deutschland nach Infektionsschutzgesetz namentlich meldepflichtig. Die Daten werden beim Gesundheitsamt gemeldet und innerhalb von wenigen Tagen anonymisiert über die Landestellen an das Robert Koch-Institut übermittelt, das so einen Überblick über die bundesweite Situation erhält und die Daten wöchentlich veröffentlicht. Im Rahmen der Meldepflicht wird vom Gesundheitsamt auch geprüft, ob diese Personen Blut oder Plasma gespendet haben. Der Arbeitskreis Blut des Bundesministeriums für Gesundheit hat neben seiner Stellungnahme zu vCJK kürzlich ein Votum zur Vorgehensweise bei Variante Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJK) im Zusammenhang mit Blut, Plasma und Blutprodukten verabschiedet [25,26]. Dem Votum sind im Anhang auch ein Vorschlag für einen Musterbrief an Ärzte, die eventuell durch Blutprodukte exponierte Patienten informieren sollen, sowie Beispiele für mögliche Fragen und Antworten, die im ärztlichen Gespräch von Bedeutung sein können, enthalten. Weiterhin wurde zum 01.01.2006 ein Nationales Referenzzentrum für die Surveillance humaner spongiformer Enzephalopathien mit zwei Standorten an den Universitäten Göttingen und München eingerichtet.

Zusammenfassend wird deutlich, dass das Risiko einer transfusionsassoziierten HIV-, HCV- oder HBV-Infektion in Deutschland außerordentlich gering ist und dass zur Abschätzung dieses Risikos geeignete mathematische Modelle zur Verfügung stehen. West-Nil-Virusinfektionen sind unter Beachtung der Rückstellung von Spendern nach Reisen in Endemiegebiete nicht relevant, da es derzeit keinen Hinweis auf ein endemisches Vorkommen von WNV-Infektionen in Deutschland gibt. Die Abschätzung des vCJK-Risikos bedarf aufgrund der vielen offenen Fragen der kontinuierlichen Bewertung. Für die ►

- Beurteilung der Relevanz von Infektionen für das Transfusionswesen sind die epidemiologische Erfassung, Auswertung und Veröffentlichung von Infektionsdaten wichtig.

Danksagung

Besonderer Dank gilt Frau Dr. Sabine Ritter, Robert Koch-Institut, für das hervorragende Datenmanagement.

Literatur

1. Reesink HW. European strategies against the parasite transfusion risk. *Transfus Clin Biol* 2005;12:1-4.
2. Ironside JW. Variant Creutzfeldt-Jakob disease: risk of transmission by blood transfusion and blood therapies. *Haemophilia* 2006;12(Suppl 1):8-15.
3. Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens (Transfusionsgesetz) vom 1. Juli 1998. *Bundesgesetzbbl Jg* 1998; Teil I:1752.
4. Stark K, Werner E, Seeger E, Offergeld R, Altmann D, Kramer MH. Infections with HIV, HBV, and HCV among blood donors in Germany 1998 and 1999. *Infus Ther Transfus Med* 2002;29:305-307.
5. Bekanntmachung des Robert Koch-Instituts: Bericht zu den Meldungen nach § 22 TFG für die Jahre 1999 und 2000. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2004;47:156-164.
6. Offergeld R, Ritter S, Faensen D, Hamouda O. Bericht des Robert Koch-Instituts zu den Meldungen nach § 22 Transfusionsgesetz für die Jahre 2001 und 2002. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2004;47:1216-1229.
7. Offergeld R, Ritter S, Faensen D, Hamouda O. Infektions-epidemiologische Daten von Blutspendern 2003-2004. Bericht des Robert Koch-Instituts zu den Meldungen nach § 22 Transfusionsgesetz. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2005;48:1273-1288.
8. Niederhauser C, Schneider P, Fopp M, Ruefer A, Levy G. Incidence of viral markers and evaluation of the estimated risk in the Swiss blood donor population from 1996 to 2003. *Eur Surveill* 2005;10(2):14-16.
9. Pillonel J, Le Marrec N, Girault A, David D, Laperche S. Epidemiological surveillance of blood donors and residual risk of blood-borne infections in France, 2001 to 2003. *Transfus Clin Biol* 2005;12(3):239-246.
10. Health Protection Agency. Surveillance of viral infections in donated blood, England and Wales:2003. *CDR weekly* 2004;14(44).
11. Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz JJ. The risk of transfusion-transmitted viral infections. *NEJM* 1996;334:685-90.
12. Seed CL, Cheng A, Dismay SL, Bolton WV, Kiel P, Cobain T, et al. Assessing the accuracy of three viral risk models in predicting the outcome of implementing HIV and HCV NAT donor screening in Australia and the implications for future HBV NAT. *Transfusion* 2002;42:365-72.
13. Hollinger FB, Kleinman S. Transfusion transmission of West Nile virus: a merging of historical and contemporary perspectives. *Transfusion* 2003;43:992-997.
14. Centres for Disease Control. Investigations of West Nile Virus Infections in Recipients of Blood Transfusions. *MMWR* 2002;51(43):973-974.
15. Durand JP, Simon F, Tolou H. West Nile virus: in France again, in humans and horses. *Rev Prat* 2004;54(7):703-710.
16. Esteves A, Almeida AP, Galao RP, Parreira R, Piedade J, Rodrigues JC, et al. West Nile virus in Southern Portugal, 2004. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2005;5(4):410-413.
17. Cernescu C, Ruta SM, Tardei G, Grancea C, Moldoveanu L, Spulbar E, et al. A high number of severe neurologic clinical forms during an epidemic of West Nile virus infection. *Rom J Virol* 1997;48:13-25.
18. Epidemiologisches Bulletin. West-Nil-Fieber: Erster importierter Erkrankungsfall in Deutschland. *Epi Bull* 2003;39:320.
19. Will RG, Ironside JW, Zeidler M, Cousens SN, Estibeiro K, Alperovitch A, et al. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 1996;347:921-925.
20. Legname G, Baskakov IV, Nguyen HOB, Riesner D, Cohen FE, DeArnold SJ, et al. Synthetic Mammalian Prions. *Science* 2004;305:673-676.
21. Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RS, Amar K, Cousens S, Mackenzie J, et al. Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet* 2004;363:411-412.
22. Peden AH, Head MW, Ritchie DL, Bell JE, Ironside JW. Preclinical vCJD after blood transfusion in PRNP codon 129 heterozygous patient. *Lancet* 2004;264:527-529.
23. Editorial team. New case of transfusion-associated vCJD in the United Kingdom. *Eurosurveillance weekly* 2006;11(2).
24. Houston F, Foster JD, Chong A, Hunter N, Bostock CJ. Transmission of BSE by blood transfusion in sheep. *Lancet* 2000;356:999-1000.
25. Mitteilungen des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit und Soziale Sicherung. Variante Creutzfeldt-Jakob-Krankheit. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2005;48:1082-1090.
26. Mitteilungen des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit. Vorgehensweise bei Variante Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJK) im Zusammenhang mit Blut, Plasma und Blutprodukten. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2006;49:396-398.

Korrespondenzadresse:

Dr. Ruth Offergeld
Robert Koch-Institut
Abteilung für Infektionsepidemiologie
Seestraße 10
D-13353 Berlin
Tel.: 030 4547 3497
Fax: 030 4547 3533
E-Mail: OffergeldR@RKI.de