

# West Nil-Virus in Deutschland – Relevanz für die Transfusionsicherheit

## Zusammenfassung

Das West-Nil-Virus zirkuliert seit 2018 auch in Deutschland zwischen einheimischen Mücken und Vögeln, vor allem in der Mitte Ostdeutschlands. Nach akzidenteller Übertragung auf den Menschen entwickeln ca. 80 % der Infizierten keine und ca. 20 % nur milde Symptome eines West-Nil-Fiebers. Etwa 1 % haben schwere neurologische Symptome. WNV kann durch Transfusionen übertragen werden. Spendenwillige, die sich in betroffenen Gebieten aufgehalten haben, müssen von der Spende zurückgestellt oder mittels WNV-NAT getestet werden. Seit 2018 sind 34 humane WNV-Fälle gemeldet worden, darunter ein Todesfall. Mehr als die Hälfte der Infektionen im Jahr 2020 wurden beim Blutspendescreeening entdeckt. Die WNV-NAT trägt zur Sicherheit von Transfusionen bei.

## Summary

West Nile virus has been circulating between native mosquitoes and birds in Germany since 2018, especially in central eastern Germany. After accidental transmission to humans, about 80 % develop no symptoms and about 20 % only mild symptoms of West Nile fever. About 1 % experience severe neurological symptoms. WNV can be transmitted via transfusions. Donors who stayed in affected areas must be deferred or tested using WNV-NAT. Since 2018, 34 human WNV cases have been reported, including one fatal infection. More than half of the infections in 2020 were identified by blood donor screening. The WNV-NAT contributes to the safety of transfusions.

## EINFÜHRUNG

Das West-Nil-Virus (WNV) wurde erstmals 1937 im West-Nil-Distrikt in Uganda identifiziert und wurde nach der Region benannt, in der es entdeckt wurde<sup>1</sup>. Es ist ein von Gliederfüßern (Arthropoden) übertragenes Virus (Arbovirus) aus der Familie der Flaviviren und gehört zum Antigen-Komplex des Japanischen-Enzephalitis-Virus (JEV). Dieser umfasst unter anderem das auch in Europa weit verbreitete Usutu-Virus (USUV). Es handelt sich bei WNV um ein einsträngiges, umhülltes RNA-Virus. Bis heute wurden sieben phylogenetische WNV-Linien identifiziert<sup>2</sup>, von denen die WNV-Linien 1 und 2 für Infektionen von Menschen relevant sind. Vor den 1990er Jahren wurden nur sehr wenige Ausbrüche menschlicher Erkrankungen registriert. In Europa traten seit 1958 sporadische Fälle von WNV-Infektionen bei Menschen und Tieren auf. Hinweise auf eine lokale Übertragung in Italien liegen bereits seit 1967 und in Griechenland seit 1970 vor<sup>3,4</sup>. Die ersten größeren Ausbrüche von symptomatischen Erkrankungen beim Menschen in Europa wurden 1996 in Rumänien<sup>5</sup> und 1999 in der Region Wolgograd in Russland<sup>6</sup> beobachtet. Trotzdem galt die Krankheit bis zu ihrem Auftreten und ihrer explosionsartigen Ausbreitung in den USA ab 1999 noch als nur begrenzt relevant für die Gesundheit von Mensch und Tier<sup>7</sup>. WNV ist heute das geografisch am weitesten verbreitete durch Mücken übertragene Virus. Infektionen mit WNV wurden auf allen fünf Kontinenten beobachtet.

## WNV-ÖKOLOGIE

Der natürliche Übertragungszyklus findet zwischen Mücken (Vektor) und Vögeln (Amplifikationswirt) statt. Mücken infizieren sich bei der Blutmahlzeit an virämischen Vögeln und können bei nachfolgenden Blutmahlzeiten das Virus auf andere Vögel übertragen. Die Infektion bei Vögeln verläuft oft subklinisch, obwohl einige Arten wie Raubvögel, Eulen oder verschiedene Sperlingsvögel schwer erkranken und versterben können<sup>8</sup>. Durch sogenannte Brücken-Vektoren (Mücken, die sowohl bei Vögeln als auch Säugetieren ihre Blutmahlzeit aufnehmen), ist eine Übertragung von WNV auf andere Wirbeltiere möglich. Diese sind dann jedoch End- oder Fehlwirte<sup>9</sup>, da sie nur eine geringe Virämie entwickeln und damit das Virus kaum auf Mücken zurückübertragen können<sup>2</sup>. Klinische Symptome einer WNV-Infektion bei diesen Fehlwirten treten fast ausschließlich bei Menschen und Pferden auf.

Der Übertragungszyklus von WNV ist in **Abbildung 1** dargestellt.

Die Hauptvektoren von WNV sind die weit verbreiteten gemeinen Stechmücken der Gattung *Culex*, insbesondere *Culex pipiens* Komplex<sup>10</sup>. Obwohl *Culex pipiens* primär ihre Blutmahlzeit auf Vögeln nehmen, stechen sie auch eine Reihe von Säugetieren, einschließlich Menschen und Pferden. Sie können daher als Brückenvektoren

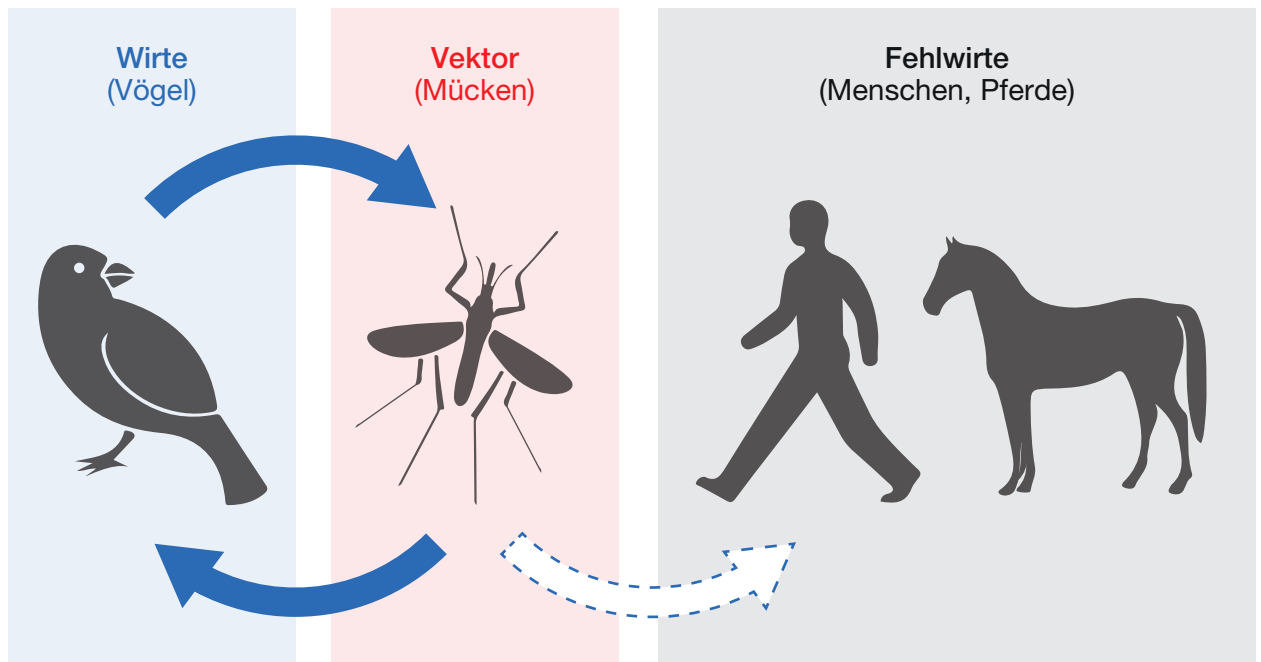


Abbildung 1: Übertragungszyklus von WNV

ren für WNV zum Menschen dienen<sup>11</sup>. Invasive Mückenarten wie die Asiatische Tigermücke (*Aedes albopictus*) können grundsätzlich WNV übertragen, sind jedoch für die Verbreitung von WNV in Deutschland nicht erforderlich. Nach Aufnahme mit der Blutmahlzeit vermehren sich die Viren zuerst im Verdauungstrakt der Mücke. Von dort breiten sich die Viren im ganzen Stechmücken-Körper aus und gelangen letztendlich in die Speicheldrüsen, und von dort bei der nächsten Blutmahlzeit in den nächsten Wirt.

Dieser Prozess (extrinsische Inkubationszeit) kann in *Culex pipiens* Komplex in Deutschland sogar bei einer relativ niedrigen Temperatur von 18 Grad ablaufen<sup>12,13</sup>. Das Virus kann zudem sowohl in *Culex*-Mücken oder *Culex*-Eiern überwintern<sup>14,15</sup> und sich bei geeigneten Temperaturen im kommenden Jahr erneut verbreiten. Bereits leicht höhere Temperaturen führen zu signifikanten Erhöhungen des Übertragungspotentials für WNV in *Culex*-Stechmücken<sup>16</sup>. Daher hängt eine anhaltende Zirkulation von WNV vermutlich eher mit ausreichenden Sommertemperaturen als mit minimalen Wintertemperaturen zusammen<sup>17</sup>.

### Klinischer Verlauf

Es wurde lange angenommen, dass WNV beim Menschen nur milde und sporadische Erkrankungen verursacht. Nur bei 20 % der von Vektoren übertragenen WNV-Infektionen treten Symptome auf. Zumeist entwickelt sich eine fieberhafte, grippeähnliche Erkrankung, die etwa drei bis sechs Tage andauert, das so genannte West-Nil-Fieber. Die Inkubationszeit beträgt zwei bis vierzehn Tage. Der Krankheitsbeginn ist abrupt mit Fieber,

Schüttelfrost, Kopf- und Rückenschmerzen, Abgeschlagenheit und Lymphknotenschwellungen. Bei etwa der Hälfte dieser Erkrankten findet man ein blasses, makulopapulöses Exanthem. Das West-Nil-Fieber heilt in der Regel komplikationslos aus. Nur etwa jede 100. infizierte Person erkrankt schwer an einer neuroinvasiven Form der Erkrankung (West Nile Virus Neuroinvasive Disease, WNND). In seltenen Fällen entwickelt sich eine Meningoenzephalitis mit mentalen Veränderungen, Muskelschwäche, schlaffen Lähmungen, Ataxien, extrapyramidalen Symptomen und Veränderungen der Hirnnerven. Eine WNND tritt überwiegend bei älteren Menschen und solchen mit Vorerkrankungen auf und hat eine Fallsterblichkeitsrate von etwa 10 %<sup>18,19</sup>. Spätfolgen treten in diesen Fällen bei ungefähr der Hälfte der überlebenden Betroffenen auf. Es gibt weder eine spezifische Therapie zur Behandlung von WNV-Infektionen noch einen zugelassenen Impfstoff für Menschen.

### ÜBERTRAGUNG VON MENSCH ZU MENSCH

Die Übertragung von WNV über Mückenstiche ist zwar der bei weitem häufigste, aber nicht der einzige Übertragungsweg. Die Bedeutung von WNV als durch Transfusion übertragbare Infektion (Transfusion Transmitted Infection, TTI) wurde deutlich, als es 1999 erstmals in den USA entdeckt wurde und sich explosionsartig innerhalb weniger Jahre von Ost nach West über den Kontinent ausbreitete<sup>20</sup>. Im Rahmen dieser Epidemie wurde entdeckt, dass nicht-virusinaktivierte Blutprodukte die

Infektion übertragen können: 23 TTI wurden zwischen 1999 und 2003 entdeckt<sup>21</sup>. Darüber hinaus wurde auch die Übertragung durch Organ- und Gewebetransplantation dokumentiert<sup>22</sup>. Dies führte zur schnellen Entwicklung geeigneter WNV-Screening-Tests unter Verwendung von Nukleinsäure-Amplifikations-Techniken (NAT), die bereits seit 2003 in den USA verwendet wurden. Meist wurde eine Minipool-NAT mit sechs bis 24 Spenden durchgeführt. Auch nach der Einführung des NAT-Screenings von Blutspenden traten weitere 9 TTI auf, weil in diesen Spenden eine sehr niedriger Viruskonzentration vorhanden war, die in der NAT nicht entdeckt wurde<sup>23</sup>. Personen, die transfundiert werden, sind – unabhängig vom Übertragungsweg – aufgrund ihrer Grunderkrankungen zumeist anfälliger für schwerere Verläufe, insbesondere wenn sie immunkompromittiert sind<sup>24</sup>. Von den 32 gemeldeten transfusionsassoziierten WNV-Infektionen in den USA entwickelten 19 (59 %) WNND<sup>21,23</sup>. Die Verhinderung einer WNV-Übertragung durch Blutprodukte ist nach Exposition in Endemiegebieten wichtig und WNV-NAT-Tests zum Screening von Spenden sind kommerziell verfügbar.

## WNV IN EUROPA

WNV-Infektionen verbreiten sich in Europa nicht in demselben Ausmaß wie in Nordamerika. WNV-infizierte Stechmücken, Vögel, Pferde oder Menschen wurden hauptsächlich in der Umgebung von Feuchtgebieten (z. B. Auen, Reisfelder) gefunden. In Europa ist inzwischen die WNV-Linie 2 am weitesten verbreitet<sup>25</sup>. Auch wenn in den letzten Jahren auch Teile Österreichs, Ungarns und der Tschechischen Republik von humanen WNV-Fällen betroffen waren<sup>26</sup>, war eine graduelle Ausbreitung nach Norden zwischen Anfang und Mitte der 2010er Jahre nicht erkennbar. Im Jahr 2018 gab es in Südeuropa während eines sehr langen und ungewöhnlich warmen Sommers eine sehr intensive WNV-Zirkulation und einen daraus resultierenden starken Anstieg der Fallzahlen beim Menschen<sup>27</sup>. Im selben Sommer wurde WNV erstmals in Deutschland nachgewiesen. Die Verbreitung von WNV ist in den online verfügbaren Karten der Europäischen Zentren für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten (© ECDC 2005–2022) gut dokumentiert.

## WNV IN DEUTSCHLAND

Seit Jahrzehnten gibt es kontinuierliche Bemühungen, Stechmücken in Deutschland und Wildvögel im Rahmen eines deutschen Überwachungsnetzes auf WNV-RNA

und spezifische WNV-Antikörper zu untersuchen<sup>28</sup>. In diesen Vögeln konnten bis 2018 keine WN-Viren, und in den Standvögeln auch keine spezifischen WNV-Antikörper nachgewiesen werden. Somit gab es keine Hinweise auf eine WNV-Zirkulation bei den getesteten Mücken und Vögeln. Deutschland galt als nicht WNV-endemisches Land.

Dies änderte sich 2018, als WNV erstmals bei 12 Stand-, Wild- und Volierenvögeln und zwei Pferden in Deutschland nachgewiesen wurde<sup>29</sup>. Der Schwerpunkt des Auftretens lag in der Mitte Ostdeutschlands, wo der lange und warme Sommer hervorragende Übertragungsbedingungen bot<sup>30</sup>. In den Jahren 2019 und 2020 wurden zahlreiche WNV-Infektionen bei Vögeln und Pferden beobachtet. Verbreitungsgebiete von WNV sind Teile der Bundesländer Berlin, Brandenburg, Sachsen-Anhalt, Sachsen und Thüringen. Ein klarer Trend zur Ausdehnung oder Verlagerung des Gebiets ist bisher nicht zu erkennen, obwohl in einzelnen Jahren auch singuläre WNV-Nachweise bei Tieren in Mecklenburg-Vorpommern, Hamburg und Ost-Niedersachsen vorkamen. Die Anzahl der nachgewiesenen WNV-positiven Tiere ist von 2018 auf 2019 deutlich angestiegen, war dann im Jahr 2020 auf einem ähnlich hohen Niveau wie im Vorjahr und ist 2021 merklich zurückgegangen<sup>31,32</sup>.

## USUTU-VIRUS

Das Usutu-Virus (USUV) ist ein weiteres eng mit dem WNV verwandtes Flavivirus. Es zirkuliert im selben enzootischen Zyklus zwischen Mücken und Vögeln wie WNV. Es ist pathogen für verschiedene Vogelarten (ähnlich wie WNV) und hat in den letzten zehn Jahren in Deutschland zu einem vermehrten Vogelsterben insbesondere von Amseln geführt<sup>33</sup>. Das Virus stammt ebenfalls aus Afrika und leitet seinen Namen vom Fluss Usutu (heute Maputo) ab. Es wurde 1959 identifiziert und 2010 erstmals in Deutschland in Stechmücken nachgewiesen. Spätestens seit 2018 ist es im ganzen Land verbreitet<sup>28,34</sup>. Einige Vögel mit WNV- und USUV-Doppelinfectionen wurden gefunden<sup>35</sup>, und eine Doppelinfection bei einem Blutspender wurde aus Österreich berichtet<sup>36</sup>. 2016 wurde eine USUV-Infektion auch in Deutschland bei einer asymptomatischen Blutspenderin im Rahmen der Bestätigungsdiagnostik bei einer auf freiwilliger Basis durchgeführten positiven WNV-NAT nachgewiesen<sup>37</sup>. Der weit überwiegende Teil von USUV-Infektionen verläuft asymptomatisch, aber es gibt einzelne Fallberichte von neuroinvasiven Verläufen, vor allem bei immunkompromittierten Personen, und Hinweise, dass auch USUV-Infektio-

nen mit milden Krankheitssymptomen wie leichtem Fieber und Ausschlag einhergehen können<sup>36,38</sup>. Transfusionsassoziierte USUV-Infektionen sind bislang nicht berichtet worden.

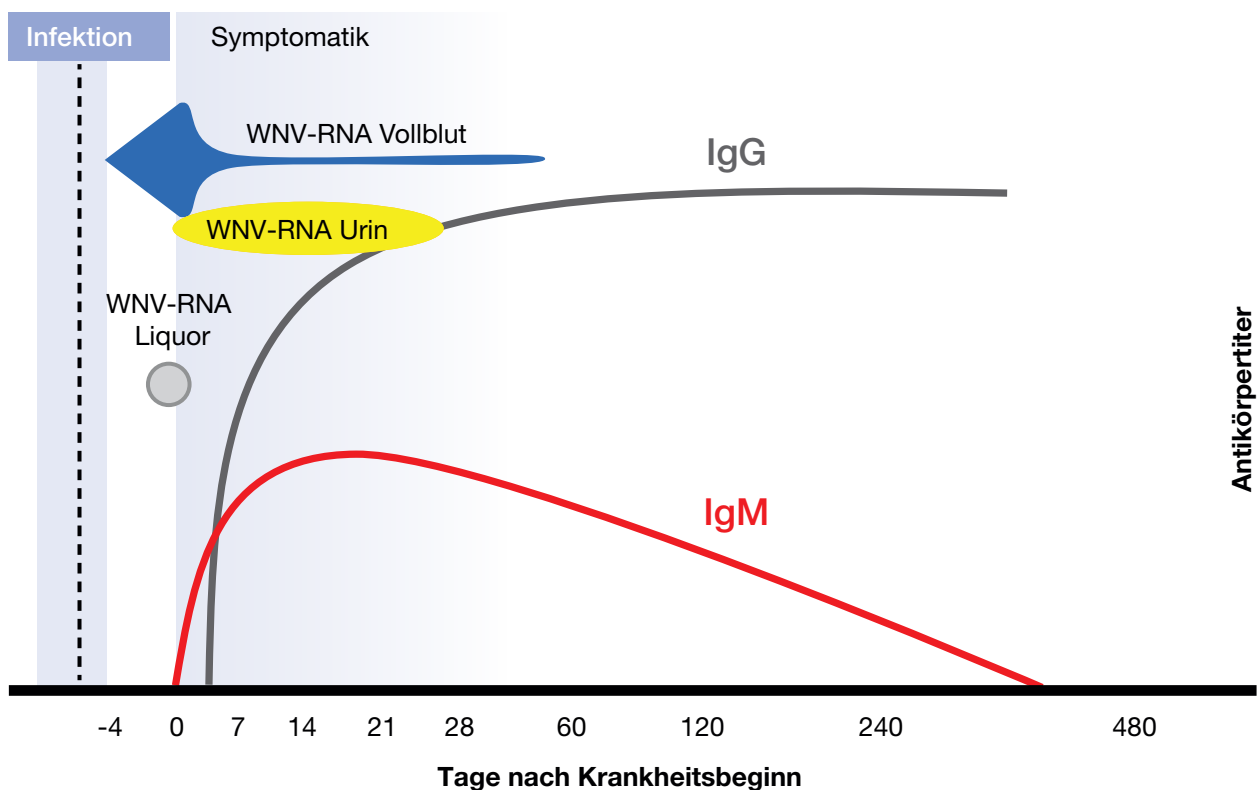
## DIAGNOSTIK

Die Identifizierung und Bestätigung einer WNV-Infektion ist aufgrund der serologischen Kreuzreaktivität mit anderen Flaviviren herausfordernd. Die betrifft in einigen Fällen aber auch den direkten Virusnachweis mittels NAT<sup>39</sup>. Aufgrund der weiten Verbreitung von USUV in Deutschland, ist dies die häufigste Differentialdiagnose. Eine WNV-Diagnostik wird im klinischen Alltag meist nur dann durchgeführt, wenn deutliche Symptome auf entweder ein West-Nil-Fieber oder eine WNND vorliegen. Da sich WNV-RNA im Serum und Plasma bei einer WNV-Infektion nur wenige Tage nachweisen lässt (ca. zwei bis acht Tage), und auch im Liquor nur kurzzeitig geringe Mengen WNV-RNA nachweisbar sind, beruht die Diagnose klinischer Fälle häufig auf dem Nachweis von WNV-Antikörpern. IgM-Capture-ELISAs und IgG-Immunoassays wie Immunfluoreszenztests sind zwar sehr sensitiv, aber wenig spezifisch und generieren einen hohen Anteil falsch positiver Ergebnisse<sup>40</sup>. Es wurden spezifischere serologische WNV-Tests entwickelt, diese sind aber noch nicht kommerziell erhältlich<sup>40</sup>. Die Bestätigung eines serologischen Nachweises

kann durch einen aufwändigen Virusneutralisationstest (VNT) erfolgen. Auch eine IgG-Serokonversion bzw. ein signifikanter Antikörpertiter-Anstieg können die Diagnose erhärten. Bei klinischen Fällen kann auch noch nach länger zurückliegendem Infektionszeitpunkt eine NAT aus Urin oder Vollblut die Diagnose sichern, da im Urin und Vollblut noch über längere Zeiträume (Wochen) WNV-RNA nachweisbar ist<sup>40–43</sup>.

Eine Übersicht über den Verlauf der diagnostischen Parameter bei einer WNV-Infektion zeigt **Abbildung 2**.

Für das Screening von Blutspendenden wird ausschließlich die NAT verwendet, denn das Ziel ist hier die Identifikation von virämischen Spenden, die potenziell WNV übertragen könnten. Die WNV-NAT kann je nach gewünschter Nachweisgrenze (LoD) als Einzelspende- oder Mini-Pool-NAT durchgeführt werden. Da die am meisten verbreiteten kommerziell verfügbaren WNV-NAT-Tests mit Flaviviren des JEV-Antigen-Komplex kreuzreagieren, wird die Bestätigung positiver NAT-Ergebnisse beim Blutspendenscreening durch Nukleotidsequenzierung oder spezifische WNV-NAT in Deutschland dringend empfohlen. Dies ist insbesondere erforderlich, da USUV in Deutschland weit verbreitet ist. Die verschiedenen diagnostischen Tests für bestimmte Situationen sind in **Tabelle 1** aufgeführt.



**Abbildung 2:** Verlauf der diagnostischen Parameter einer WNV-Infektion

	Klinischer Fall	Blutspende
Initialer Test	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NAT (Plasma, Urin, Liquor oder Vollblut)</li> <li>• WNV-IgM</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• WNV-NAT</li> </ul>
Bestätigung / Folgediagnostik	<ul style="list-style-type: none"> <li>• WNV-IgG Serokonversion</li> <li>• WNV-IgG Titeranstieg (wiederholte Untersuchungen)</li> <li>• Neutralisationstest</li> <li>• Sequenzierung (ggf. aus Urin oder Vollblut)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diskriminierende NAT (WNV und USUV)</li> <li>• Sequenzierung</li> </ul>

**Tabella 1:** Diagnoseverfahren bei WNV

## TIERSURVEILLANCE

Da Vögel eine Schlüsselrolle im Übertragungszyklus zoonotischer, durch Arthropoden übertragener Viren spielen, sind sie ein ideales Instrument für die Überwachung. Zur Bewertung der Risiken von WNV und USUV für die Gesundheit von Mensch und Tier führt das Friedrich-Loeffler-Institut (FLI) zusammen mit dem Bernhard-Nocht-Institut (BNITM) seit vielen Jahren ein Wildvogel-Monitoring durch. Die WNV-Infektion von Vogel und Pferd ist eine anzeigepflichtige Tierseuche in Deutschland.

## HUMANE SURVEILLANCE

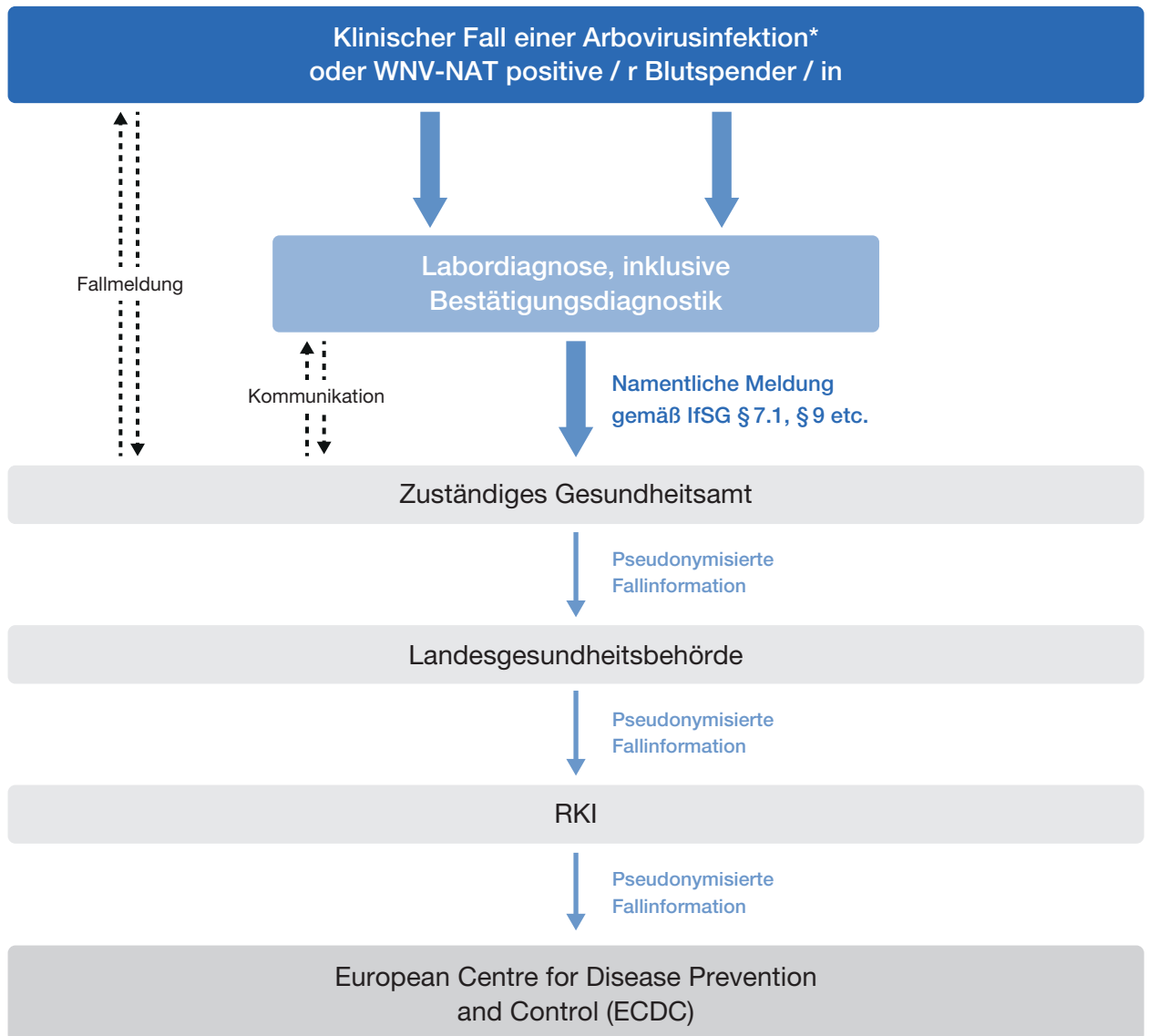
Humane WNV- und auch USUV-Infektionen sind nach Infektionsschutzgesetz (IfSG) meldepflichtig. Dieses schreibt seit 2016 die Meldung aller beim Menschen diagnostizierten Arbovirus-Infektionen vor. Der weite Geltungsbereich wurde als Reaktion auf eine Reihe weltweit neu auftretender Arboviren mit zumindest reiseassoziiertem Relevanz für Deutschland gewählt, um von vornherein Überwachungsdaten erheben zu können. Labornachweise einer akuten Arbovirus-Infektion müssen von den Laboratorien den zuständigen Gesundheitsämtern der betroffenen Patientinnen und Patienten bzw. Blutspendenden gemeldet werden. Diese untersuchen dann die Daten zur Exposition einschließlich möglicher Reiseassoziationen und veranlassen oft auch eine weitere Laborbestätigung. Pseudonymisierte Fallinformationen werden zunächst an die zuständigen Landesgesundheitsbehörden und von dort an das Robert Koch-Institut (RKI) weitergegeben, wo die Fälle aus ganz Deutschland zusammengeführt werden. Es wird zwischen autochthonen und reiseassoziierten Infektionen unterschieden. Die Referenzdefinition ist derzeit erfüllt, wenn eine WNV- oder USUV-Infektion bestätigt ist und mindestens ein typisches Krankheitssymptom vorliegt. Das RKI stellt dem ECDC auf europäischer Ebene Informationen zu bestätigten autochthonen WNV-Infektionen gemäß der EU-

Faldefinition<sup>44</sup> zur Verfügung, die zusätzlich auch die mit Genomnachweis bestätigten asymptomatischen Infektionen beinhaltet. **Abbildung 3** zeigt das Fallmeldeschema für humane Arbovirus-Infektionen nach Infektionsschutzgesetz (IfSG).

## AUTOCHTHONE MENSCHLICHE WNV-FÄLLE IN DEUTSCHLAND

Zwischen 2018 und 2020 wurden insgesamt 26 autochthone und symptomatische bestätigte WNV-Infektionen nach IfSG gemeldet, davon ein Fall im Jahr 2018, fünf Fälle im Jahr 2019 und 20 Fälle im Jahr 2020. Im Jahr 2020 wurden dem ECDC zusätzlich zwei weitere asymptomatische Infektionen übermittelt. Der Fall im Jahr 2018 betrifft einen Tierarzt, der während der Nekropsie engen Kontakt zu einem an WNV verstorbenen und hoch virämischen Zoovogel hatte; alle 27 späteren autochthonen Infektionen, die gemeldet wurden, gelten als wahrscheinlich durch Mücken übertragen. Sie betrafen 19 (70 %) Männer und 8 Frauen (30 %) im Alter von 24 bis 85 Jahren. Zu zehn dieser Fälle (37 %) wurden neuroinvasive Krankheitszeichen (WNND) übermittelt, und von diesen verstarb ein älterer Mann (siehe auch<sup>45</sup>). Zu 24 Infektionen lagen Informationen zum Symptombeginn vor. Diese reichten vom 27. Juli bis zum 19. September, wobei bei den Infektionszeitpunkten die zweite Augushälfte überwog. Alle nach IfSG gemeldeten Fälle traten in Landkreisen mit zuvor dokumentierten WNV-Infektionen bei Vögeln und Pferden auf<sup>31,32</sup>. Verdachtsfälle, die initial außerhalb dieses Gebietes gemeldet wurden, bestätigten sich jeweils nicht als WNV. Etwa die Hälfte der Fälle beim Menschen wurde durch Blutspendenscreening entdeckt.

Die Daten zu WNV-Infektionen im Jahr 2021 sind noch nicht vollständig. Vorläufige Daten weisen insgesamt vier autochthone WNV-Infektionen und damit deutlich weniger als im Jahr 2020 aus.



\* z. B. WNV, USUV, JEV, Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME)

Abbildung 3: Meldeschema für Arbovirusinfektionen nach IfSG

## REISEASSOZIIERTE WNV-FÄLLE IN DEUTSCHLAND

Reisebedingte Fälle von WNV oder USUV wurden auch bereits gelegentlich in den Jahren vor der formellen Arbovirus-Meldepflicht im Jahr 2016 gemeldet, aber nicht in jedem Jahr. Nachdem die Meldung zur Pflicht wurde, wurden 2018 zehn, 2019 sieben, und 2020 eine symptomatische reiseassoziierte WNV-Infektion(en) gemeldet. Infektionsländer für diese 18 Fälle waren: Griechenland (4 x), Serbien (3 x), Italien (2 x), Montenegro (2 x), Türkei (2 x), Rumänien, Ungarn, Bulgarien und die USA; bei einem Geflüchteten, der aus Afrika über Malta nach Deutschland gelangte, war der Infektionsort nicht bestimmbar. Die Fallzahlen 2020 sind durch verändertes Reiseverhalten aufgrund der SARS-CoV-2-Pandemie beeinflusst.

## GEMELDETE USUV-FÄLLE

Die gemeldeten autochthonen USUV-Infektionen umfassen ein geografisches Cluster von drei Infektionen in Südwestdeutschland im Jahr 2018 und eine Infektion in Westdeutschland im Jahr 2020. Diese USUV-Infektionen wurden durch Blutspende-Screening diagnostiziert. Bei keinem dieser Fälle wurden Symptome gemeldet. Ebenfalls wurde bei keinem der klinischen Fälle einer möglichen WNV-Infektion unseres Wissens nach USUV bestätigt. Reiseassoziierte USUV-Fälle wurden nur bei asymptomatischen Blutspendern festgestellt, jeweils ein Fall in den Jahren 2018 und 2019. Infektionsländer waren Bulgarien und Kroatien.

## REGELUNGEN FÜR DIE BLUTSPENDE

Gemäß den europäischen Richtlinien 2004/33/EG und 2014/110/EG müssen potenzielle Blutspendende von Vollblut oder Blutbestandteilen, die nicht virusinaktiviert werden, für 28 Tage nach Verlassen eines Gebiets mit fortlaufender Transmission des WN-Virus auf Menschen zurückgestellt werden, sofern kein negatives Ergebnis eines individuellen NAT-Tests vorliegt. Bis 2020 galt diese Regel insbesondere für potenzielle Spendende, die in WNV-Endemiegebiete im Ausland gereist waren. Nachdem 2019 die ersten autochthonen WNV-Infektionen gemeldet wurden, wurde 2020 die Zurückstellung bzw. Testung potenzieller Spendenden auf Gebiete in Deutschland ausgeweitet. Betroffene Regionen werden auf Kreisebene ausgewiesen. Blutspendendienste sind verpflichtet, für die Identifikation von Gebieten mit fortlaufender Transmission die Online-Datenbank des PEI zum Ausschluss von Blutspenden für die Herstellung von Blutzubereitungen von Reisen nach Rückkehr aus Endemiegebieten zu nutzen<sup>46</sup>. Für WNV ist die Möglichkeit eröffnet, statt einer Rückstellung eine WNV-NAT durchzuführen mit einer Nachweisgrenze von 250 Kopien / ml bezogen auf die Einzelspende<sup>47</sup>.

## BLUTSPENDESURVEILLANCE IN DEUTSCHLAND IM JAHR 2020

Die Anzahl WNV-getesteter Spenden und etwaiger positiver Ergebnisse müssen gemäß § 22 Transfusionsgesetzes (TFG) an das RKI gemeldet werden. Bei WNV-positiven Spenden müssen zusätzliche Angaben gemacht werden, z. B. zur Reiseanamnese und Bestätigungsgagnostik. Neben der Spenderepidemiologie besteht eine Meldepflicht für WNV-positive Wiederholungsspendende gemäß § 63i Arzneimittelgesetz und § 19 Transfusions-

gesetz an die zuständige Bundesbehörde (PEI) und die zuständigen Landebehörden. Von mit Blutprodukten Behandelten ausgehende WNV-Rückverfolgungsverfahren sind ebenfalls dem PEI zu melden.

Aus logistischen Gründen führten die meisten Blutspendeeinrichtungen bereits 2020 ein allgemeines WNV-Screening aller Spenden ein, anstatt Spendende auf individueller Ebene zu testen oder zurückzustellen. Im Jahr 2020 testeten 114 der 143 Spendeeinrichtungen (80 %) mit Vollblut- oder Thrombozytenspenden ihre Spenden auf das Vorhandensein von WNV-Genom. Zusätzlich wurden auch in einigen Einrichtungen Plasmaspenden auf freiwilliger Basis getestet. Insgesamt wurden 2.135.008 Spenden gescreent und 32 initial WNV-positive Spenden identifiziert. Von diesen konnten 15 (47 %) nicht bestätigt werden: Elf stellten sich als ausschließliche USUV-Infektionen heraus und bei weiteren vier wurde keine spezifische virale RNA identifiziert. Ein Spender hatte eine WNV-USUV Doppelinfektion. Zur Bestätigung der initial positiven NAT wurden diskriminierende NAT-Verfahren oder die Sequenzierung genutzt. Alle Spendenden waren zum Zeitpunkt der Spende ohne Symptome. Von zehn der WNV-positiven Blutspendenden mit verfügbaren Daten zum Verlauf der Infektion berichteten jedoch acht in der Befragung durch das Gesundheitsamt nach der Spende leichte Symptome, die mit einer WNV-Infektion vereinbar sind, wie Kopfschmerzen, Hautausschlag oder Muskelschmerzen. Die 17 WNV-infizierten Blutspendenden waren im Median 38 Jahre alt und neun waren männlich. Keine dieser Infektionen wurde im Ausland erworben. Vielmehr lebten alle bestätigten WNV-positiven Spendenden in Gebieten, in denen WNV zwischen 2018 und 2020 bei Tieren nachgewiesen wurde. Sechs bestätigte WNV-positive Spendende spendeten Plasma, zehn Vollblut und eine Person spendete Thrombozyten. Neun der 17 WNV-

Getestete Spenden	2.135.008
Rate pro 100.000 getesteter Spenden	0,8
Initial positive NAT-Testungen	32
Bestätigte WNV-Infektion	17*
Bestätigte USUV-Infektion	12*
Keine spezifische RNA nachweisbar	4
Anteil Männer an bestätigten WNV-Infektionen	52 %
Medianes Alter der bestätigt WNV-positive Spendenden in Jahren	38

\* ein Spender mit WNV- / USUV-Doppelinfektion

**Tabelle 2:** Gemeldete WNV-NAT Ergebnisse bei Blutspendenden in 2020

Infektionen und eine der differentialdiagnostisch identifizierten zwölf USUV-Infektionen wurden auch nach IfSG gemeldet. Diese USUV-Infektion war reiseassoziiert. Testergebnisse und Eigenschaften des Spendenden sind in **Tabelle 2** aufgeführt.

Durch Meldeverfahren (IfSG und TFG) identifizierte WNV- und USUV-Fälle sind in **Abbildung 4** dargestellt.

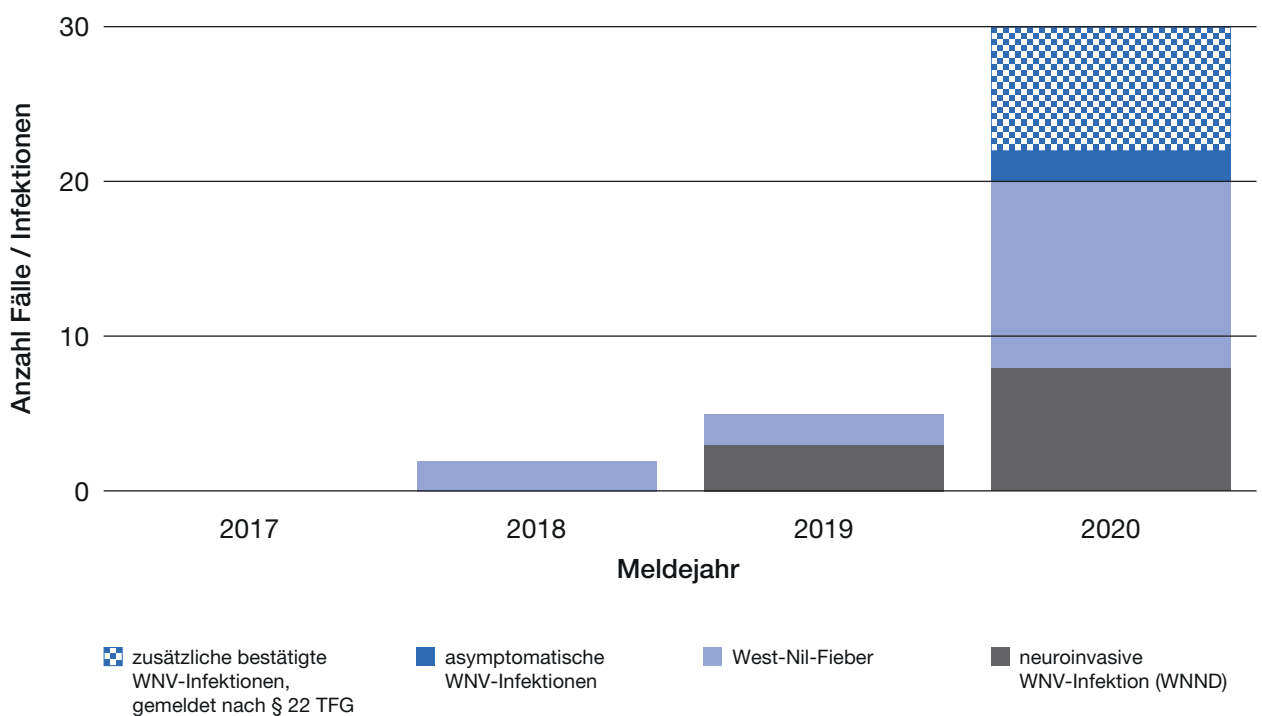
## DISKUSSION

WNV wurde in Deutschland erstmals 2018 in Vögeln und Pferden nachgewiesen. Außerdem wurde der erste Fall beim Menschen beobachtet, der auf eine Infektion während einer Nekropsie eines stark virämischen Vogels zurückgeführt wurde. Im Jahr 2019 traten die ersten Vektorübertragenen autochthonen humanen Infektionen auf. Es ist wichtig, dass von WNV-Zirkulation betroffene Regionen schnell identifiziert werden, um die entsprechenden Maßnahmen, die die Transfusionsicherheit gewährleisten, umzusetzen (Rückstellung von Spendewilligen oder NAT-Testung). Im Jahr 2020 wurde mit 30 bestätigten autochthonen WNV-Infektionen über beide Meldesysteme (IfSG und des TFG) die bislang größte Anzahl an menschlichen WNV-Infektionen in Deutschland berichtet. Vorläufige Daten aus 2021 zeigen einen deutlichen Rückgang der diagnostizierten Fälle im Jahr 2021. Ein Rückgang der Infektionszahlen wurde 2021 auch bei Vögeln

und Pferden beobachtet. Der im Vergleich zu den Vorjahren eher kühle Sommer könnte hierfür ein Grund sein.

Klinische Fälle von unkompliziertem West-Nil-Fieber werden wahrscheinlich oft keiner virologischen Diagnose unterzogen. Daher stützt sich die Überwachung menschlicher Krankheiten auf klinisch schwerere Fälle von WNND und Infektionen, die beim Blutspendescree- ning entdeckt werden. Angesichts der Neuartigkeit des Virus in Deutschland ist es möglich, dass WNV bei der Differentialdiagnose von Meningoenzephalitisfällen über- sehen wird. Dies scheint jedoch nicht in einem größe- ren Umfang vorzukommen: Ein Zentrum in Berlin hat in den Jahren 2019 und 2020, in denen WNV-Infektionen in der Stadt gemeldet wurden, mehr als 600 Liquorproben von Patienten mit Meningitis oder Enzephalitis untersucht und nur eine WNV-Infektion aus dem Jahr 2020 identi- fiziert<sup>48</sup>. Allerdings ist der Nachweis von WNV-RNA im Liquor schwierig.

Die WNV-Diagnose bei Patientinnen und Patienten mit neuroinvasiven Erkrankungen wird oft zuerst durch Sero- logie erreicht. Aufgrund der Kreuzreaktivität mit anderen Flaviviren ist die serologische Diagnostik jedoch langwie- rig und bei entsprechendem klinischem Verdacht solle eine NAT aus Urin oder aus Vollblut erwogen werden, da dort das Virusgenom noch über einen längeren Zeitraum nachweisbar ist<sup>41,42,45</sup>. Ein früher Einschluss von WNV in die Differentialdiagnose kann Patientinnen und Patien-



**Abbildung 4:** Durch Meldeverfahren identifizierte WNV- und USUV-Fälle (IfSG und TFG) 2020



ten empirische Therapien ersparen, die für die Infektion ungeeignet sind, auch wenn aktuell noch keine spezifische Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen<sup>49</sup>.

Da aufgrund des hohen Anteils asymptomatischer Infektionen von einer Untererfassung von WNV-Infektionen beim Menschen auszugehen ist, ist die integrierte Surveillance von Vögeln und Mücken und die Zusammenarbeit zwischen Mensch- und Tiergesundheit unerlässlich, um Hotspots und die Verbreitung von WNV und USUV in Deutschland zu erkennen. WNV ist ein klassisches One-Health-Thema. Daher ist das deutsche Wildvogel-Überwachungsnetz ausgesprochen nützlich, um die Verbreitung der WNV- und auch USUV-Infektionen in der Vogelpopulation zu verfolgen. Es kann als Frühwarnsystem für ein Expositionsrisiko für den Menschen dienen (28). Die aufgebauten Strukturen der tierärztlichen Überwachung sollten beibehalten und verstetigt werden, um die zeitnahe Abgrenzung WNV-betroffener Gebiete zu unterstützen. Derzeit sind bereits Echtzeit-Ergebnisse der WNV-Tierüberwachung öffentlich zugänglich in TSIS<sup>32</sup>, Zusammenfassungen werden regelmäßig in der Publikation „LabLoeffler“ des Friedrich-Loeffler-Instituts veröffentlicht (<https://www.fli.de/de/publikationen/der-labloeffler/>).

In den ersten vier Jahren nach seinem Nachweis in Deutschland wurde WNV nur in einem begrenzten geografischen Gebiet entdeckt. Angesichts der Tatsache, dass in vielen Teilen des Landes kompetente Vektoren und günstige klimatische Bedingungen vorhanden sind, ist eine effektive Surveillance von größter Bedeutung, um betroffene Regionen rechtzeitig zu identifizieren, insbesondere wenn Blutsicherheitsmaßnahmen auf Expositionen in einem solchen Gebiet beschränkt sind. Eine umfassende Arbovirussurveillance könnte auch hilfreich sein, um weitere Erreger zu identifizieren, die in Zukunft ein Risiko für die Transfusionsicherheit darstellen könnten.

In der aktuellen EU-Richtlinie 2004/33/EG wird ein Gebiet mit fortlaufender WNV-Übertragung nur über menschliche Infektionen definiert. Da das Spenderscreening die Infektion nur während der kurzen Virämie erkennen kann, zeigt eine diagnostizierte Infektion mit WNV beim Menschen – auch in der Blutspende – nur die Spitze des Eisbergs. Hinzu kommt, dass die Bestätigung einer WNV-Infektion oft langwierig ist und somit Informationen über betroffene Gebiete erst verzögert verfügbar sind. Es könnte diskutiert werden, ob die Definition betroffener Gebiete auch Daten zu Infektionen bei Standvögeln einschließen sollte, insbesondere, wenn solche infizierten Vögel in aufeinander folgenden Jahren gefunden werden. Diese Gebiete können als WNV-endemisch angesehen

werden. Humane Expositionen sind in solchen Gebieten wahrscheinlich. Diese Annahme wird durch die Surveillance-Ergebnisse gestützt, da WNV-Infektionen beim Menschen in Deutschland bislang nur in Gebieten mit Fällen von Vögeln oder Pferden aufgetreten sind. Unerlässlich ist zudem die konsequente Umsetzung der Meldepflichten für alle Arboviren einschließlich WNV und USUV nach IfSG und TFG.

Im klinischen Alltag sollten bei Patientinnen und Patienten mit neurologischen Symptomen (insbesondere Enzephalitis) und Exposition in WNV-Endemiegebieten in der Übertragungssaison von Juli bis Oktober WNV in die Differenzialdiagnose einbezogen werden. Ebenso sollte eine WNV-Diagnostik auch erwogen werden, wenn in der entsprechenden Jahreszeit ungewöhnliche Cluster von Patientinnen und Patienten mit Symptomen eines West-Nil-Fiebers auftreten – auch in bislang nicht von WNV betroffenen Gebieten, da sich das Endemiegebiet noch ausbreiten kann. Das Nationale Referenzlabor für tropische Infektionserreger am Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin kann bei der Bestätigung der Diagnose behilflich sein. Daten zur humanen Surveillance werden regelmäßig in der RKI-Fachzeitschrift „Epidemiologisches Bulletin“ ([https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/epid\\_bull\\_node.html](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/epid_bull_node.html)) veröffentlicht.

Die Identifizierung betroffener Bereiche könnte auch für ein gezieltes Screening von Organ- und Gewebespendenden nützlich sein, da diese nicht routinemäßig getestet werden und eine WNV-Übertragung über Organtransplantationen zumeist schwerwiegende Folgen hat<sup>50</sup>.

Es ist auch wichtig, das Bewusstsein für das Auftreten von WNV in der allgemeinen Bevölkerung zu schärfen. Da bisher keine spezifische Therapie oder Impfung zur Verfügung steht, sind persönliche Schutzmaßnahmen wie die Verwendung von Mückenschutzmitteln, das Tragen von langärmeligen Hemden und langen Hosen sowie ggf. das Schlafen in klimatisierten Räumen oder in Räumen mit Insektenschutzgittern an den Fenstern zu empfehlen. Dies ist besonders wichtig für vulnerable Bevölkerungsgruppen wie ältere oder immungeschwächte Personen. Potenzielle Mückenbrutstätten in privaten Gärten sollten in betroffenen Gebieten reduziert werden. Großflächigere Vektorbekämpfungsmaßnahmen fallen in die Verantwortung der örtlichen Behörden.

Auch wenn WNV beim Menschen nur eine kurzzeitige Virämie verursacht, kann die Infektion durch nicht virusinaktivierte Produkte übertragen werden, auch bei niedrigen Viruskonzentrationen<sup>27</sup>. In Europa wurde vor der Ein-

führung des WNV-Screenings in Griechenland von einer WNV-Infektion bei zwei empfangenden Personen berichtet, von denen einer WNNND entwickelte<sup>51</sup>. Die spendende Person war asymptomatisch. Daher ist das Blutspendenscreening mit NAT nach Aufenthalt in Endemiegebieten ein geeignetes und wirksames Mittel, um die Wahrscheinlichkeit von transfusionsassoziierte WNV-Infektionen zu verringern. Es wurde 2003 landesweit in den USA sowie regional begrenzt 2008 in Italien, 2012 in Griechenland und 2013 in Österreich erfolgreich implementiert. Derzeit wird in diesen Gebieten saisonal getestet<sup>52</sup>. Darüber hinaus wird in den EU-Mitgliedsstaaten häufig von der Option Gebrauch gemacht, Spendewillige für nicht-virusinaktivierte Produkte, die sich in Gebieten mit fortlaufender WNV-Übertragung aufgehalten haben, für 28 Tage zurückzustellen. In einigen Fällen wurden bei starker WNV-Zirkulation Blutspendetermine in betroffenen Regionen ganz ausgesetzt<sup>52</sup>, wodurch die Versorgung teilweise schwieriger wurde.

Die derzeit verfügbaren Techniken zur Pathogenreduktion, die auf Nukleinsäuren abzielen, reduzieren WNV im Produkt effektiv<sup>53</sup>. Sie sind bisher in Deutschland nur für Thrombozyten- und Plasmakonzentrate zugelassen und damit derzeit keine Alternative zur Testung und Spenderückstellung für alle Blutkomponenten. In Zukunft könnte dieser Ansatz jedoch nützlich sein, um das WNV-Übertragungsrisiko zu eliminieren, insbesondere wenn WNV sich in Deutschland weiter ausbreitet.

Die Prävalenz der akuten WNV-Infektion in der deutschen Blutspenderpopulation war mit 0,8 / 100.000 getesteten Spenden im Jahr 2020 geringer als die gemeldete Prävalenz in Österreich (6,4 / 100.000 2014–2017) und Italien (4,9 / 100.000 Spenden 2009 bis 2015)<sup>54</sup>, was möglicherweise die klimatischen Unterschiede und die kürzliche Einschleppung des Virus in Deutschland widerspiegelt.

Die explizite Ausdehnung der 28-tägigen Rückstellungs- bzw. WNV-Testpflicht nach Exposition auf betroffenen Regionen in Deutschland durch das PEI im Jahr 2020<sup>47</sup> führte dazu, dass der überwiegende Teil der Spendeinrichtungen mit dem generellen Screenen aller Spenden zwischen Juni und Dezember begonnen haben. Zusätzlich zum Nutzen für die Blutsicherheit, leistet die Blutspendetestung durch die große Anzahl der durchgeführten Tests einen Beitrag zur WNV-Surveillance. Die Nachweisgrenze von 250 Kopien / ml lässt eine Pooltestung zu und erscheint aus heutiger Sicht ausreichend. Wenn die WNV-Zirkulation zunimmt, könnte ein Wechsel zu kleineren Pools oder der ID-NAT in Betracht gezogen werden, um virämische Spenden mit niedrigen Viruskonzentrationen zu identifizieren.

Der Wechsel von Pool- zu ID-NAT wird in Italien und den USA praktiziert, z. B. in Regionen mit höherer WNV-Inzidenz<sup>23,52</sup>. Der Arbeitskreis Blut berät regelmäßig auch zu WNV und gibt Empfehlungen zur Bewertung des Pathogens für die Blutsicherheit<sup>55,56</sup>.

Vermutlich wird derzeit ein größerer Prozentsatz der USUV-Infektionen nicht von der Arbovirussurveillance erfasst. Das liegt zum einen an den fast ausschließlich asymptomatischen Verläufen (und damit fehlender Diagnostik), zum anderen aber auch daran, dass das Virus – und die Meldepflicht für alle Arboviren, die bei Menschen auftreten – weniger bekannt ist. USUV-Infektionen können durch Bestätigungstests von Blutspenden mit initial positivem WNV-Screening identifiziert werden<sup>36,37</sup>. Tatsächlich stellte sich heraus, dass etwa ein Drittel der gemeldeten positiven WNV-Spenden im Jahr 2020 nicht WNV, sondern USUV enthielten. Ähnlich hoch war der Anteil von USUV-Infektionen bei initial WNV-positiven Spenden in Österreich im Jahr 2018, als 17 von 23 positiven Spenden nur USUV statt WNV-RNA enthielten<sup>36</sup> und alle fünf WNV-NAT-reaktiven Blutspenden in 2017 und 2018 in der Region Latium in Italien wurden als USUV- und nicht als WNV-Infektionen identifiziert<sup>57</sup>. Dies ist nicht überraschend, da USUV derzeit in Europa weiter verbreitet ist als WNV<sup>58</sup>.

Das pathogene Potenzial von USUV wird noch diskutiert. In einigen Fallberichten werden neuroinvasive Erkrankungen bei immungeschwächten Patientinnen und Patienten beschrieben<sup>38,59</sup>. Weiterhin haben einige USUV-positive Blutspendende bei der retrospektiven Befragung nach der Diagnose von leichten Symptomen vergleichbar mit West-Nil-Fieber berichtet<sup>36</sup>. Der Arbeitskreis Blut kam 2013 zu dem Schluss, dass eine Neubewertung des Erregers im Rahmen der Blutsicherheit erforderlich werden könnte, wenn neue Daten zur Pathogenität von USUV-Infektionen vorliegen<sup>60</sup>. Bislang sahen die Expertinnen und Experten im Arbeitskreis weiterhin keinen Anhalt, spezifische risikominimierende Maßnahmen hinsichtlich USUV zu empfehlen. Es wurde bisher weltweit keine transfusionsassoziierte USUV-Infektion gemeldet.

## FAZIT

WNV kann aktuell als in Deutschland endemisch angesehen werden. Daher sollte die Zusammenarbeit zwischen Expertinnen und Experten für öffentliche Gesundheit, spezialisierten Personen im Bereich Transfusionsmedizin, Tiermedizin und Entomologie gestärkt und intensiviert werden. Sowohl die menschliche als auch die tierärztliche

Überwachung gemeinsam helfen, die Ausbreitung des Erregers in Deutschland zu verstehen. Dies ist notwendig, um die Notwendigkeit zusätzlicher Präventivmaßnahmen zu beurteilen. Ärzte und Ärztinnen und gefährdete Personen müssen über die relativ neue Bedrohung informiert werden, damit sie WNV-Infektionen bei Personen mit typischen Symptomen in Betracht ziehen bzw. den persönlichen Schutz intensivieren können. Das Testen von Organ- oder Gewebespendenden, die sich kürzlich in einem betroffenen Gebiet aufgehalten haben, sollte in Betracht gezogen werden.

Um die Blutsicherheit zu gewährleisten, ist die Fortführung der Blutspendetestung mittels NAT sinnvoll. Es wäre hilfreich, Bestätigungstests zu harmonisieren, auch um die Meldung und eventuelle Identifizierung neu betroffener Gebiete zu beschleunigen. Da bezüglich der Relevanz von USUV-Infektionen noch einige Fragen offen sind, ist die Vollständigkeit der Meldung auch dieser Infektionen essenziell und sollte in der Spendendenvigilanz mit-erfasst werden. Die Entwicklung sicherer, effektiver und erschwinglicher Techniken zur Pathogenreduktion für alle Blutkomponenten ist wünschenswert, auch mit Blick auf andere transfusionsrelevante Arboviren.

## Die Autoren



**Dr. med. Ruth Offergeld**  
Abteilung für Infektionsepidemiologie,  
Robert Koch-Institut, Berlin  
offergeldr@rki.de



**Prof. Dr. med. habil. Jonas Schmidt-Chanasit**  
Facharzt für Mikrobiologie, Virologie und Infektions-  
epidemiologie, Universitätsprofessor (W3) für  
Arbovirologie an der Universität Hamburg und Leiter  
der Abteilung Arbovirologie am Bernhard-Nocht-  
Institut für Tropenmedizin  
schmidt-chanasit@bnitm.de



**Christina Frank, Ph.D.**  
Abteilung für Infektionsepidemiologie,  
Robert Koch-Institut, Berlin  
frankc@rki.de

Die Literaturhinweise zu diesem Artikel finden Sie im Internet zum  
Download unter: [www.drk-haemotherapie.de](http://www.drk-haemotherapie.de)