

Erfahrungsaustausch Hämotherapieverantwortliche

Landesärztekammer Sachsen

24.10.2017

**Restsicherheit der Blutprodukte unter Berücksichtigung von neu in
den Fokus geratenen Pathogenen wie HEV, CMV und Bakterien**

Prof. Dr. med. Torsten TonH

Pathogenuntersuchungen im Spenderscreening

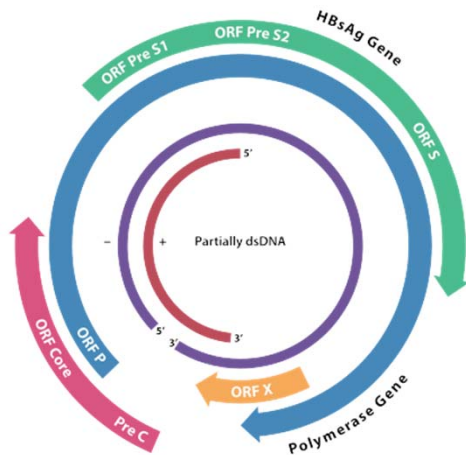
Nr.	Pathogen	Serologie (Antigen/Antikörper)	PCR
1	Hepatitis A Virus		HAV/B19 Multiplex PCR
2	Hepatitis B Virus	HBsAg*, Anti-HBc* (2006)	HBV PCR CE
3	Hepatitis C Virus	Anti-HCV*	HCV PCR CE* (1999)
4	HI-Virus 1	HIV combo*	HIV-1 PCR CE* (2004)
5	HI-Virus 2	HIV combo*	
6	Parvovirus B19		HAV/B19 Multiplex PCR
7	Treponema pallidum	Hämagglutinationstest*	
8	Humanes Cytomegalie Virus (TKs)	Hämmagglutinationstest	
9	Bakterien in TKs		BAK-PCR CE

- * = vorgeschriebene Untersuchungen
- Eine Ergänzung zum Screening stellen Pathogeninaktivierungsmethoden dar

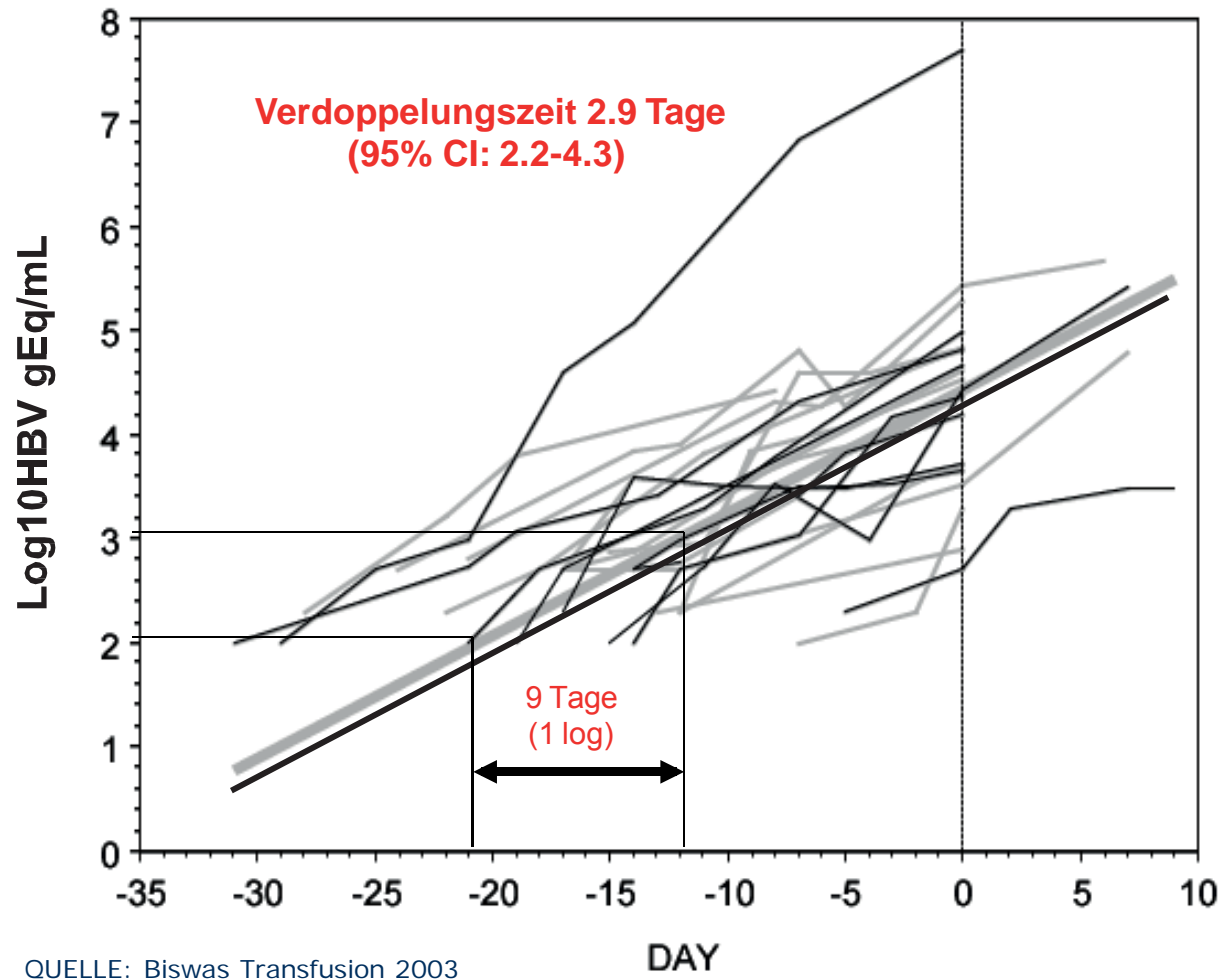
Hepatitis B Virus Infektionen

- Familie: Hepadnaviridae
Gattung: Orthohepadnaviridae
Art: Hepatitis B Virus
Genom: (+)ds DNA Virus, 3,3kBasen, Ringstruktur, DNA Retrovirus
- Weltweit ca 0,5 Millionen Menschen chronisch mit HBV infiziert
- Jährlich infizieren sich in Deutschland ca. 5000 Menschen mit HBV

- HBV: Genotypen A-H

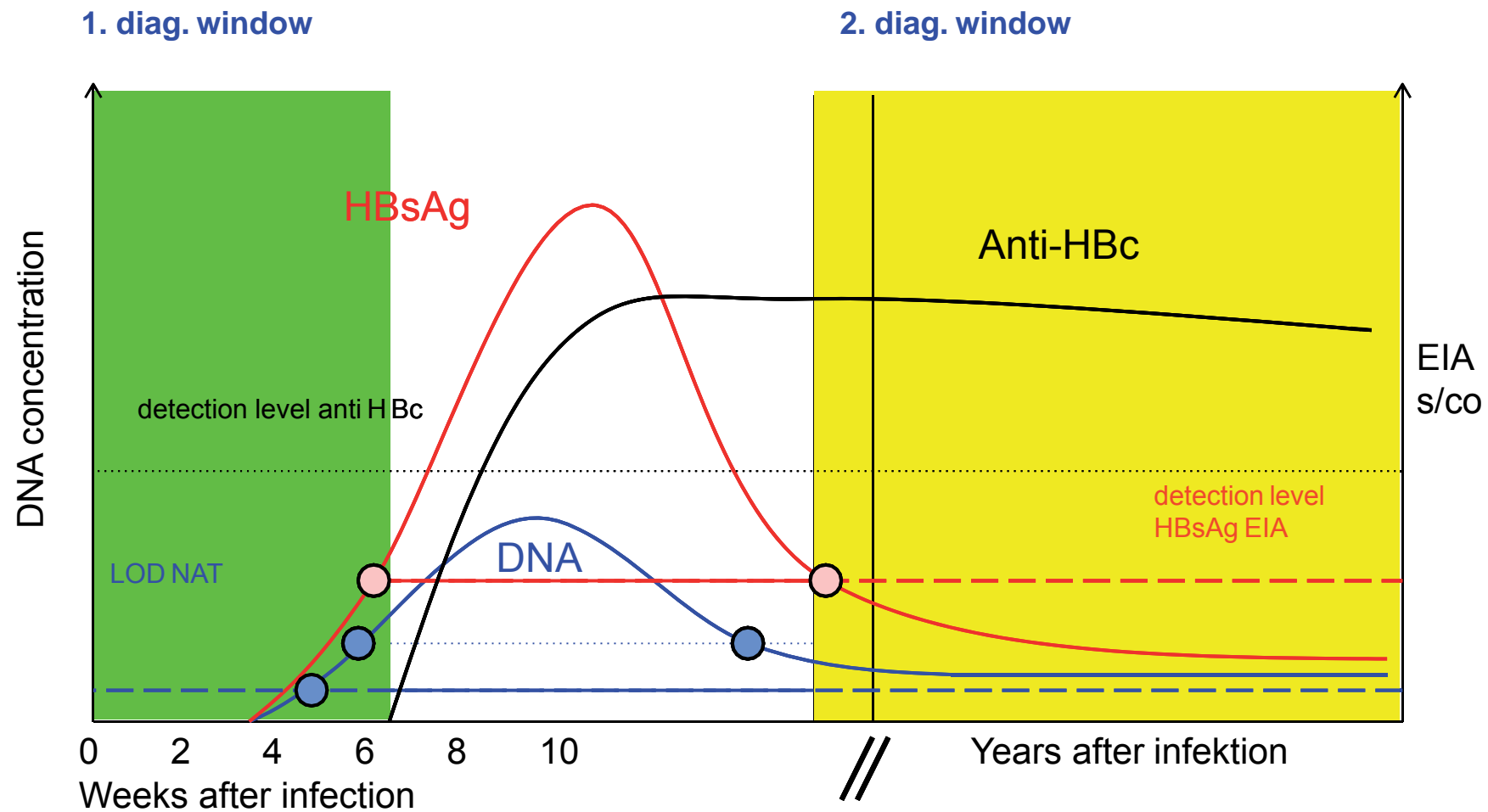


HBV Replikationskinetic



QUELLE: Biswas Transfusion 2003

HBV Diagnostische Fenster



HBV Übertragung durch Blutprodukte

VIRAL HEPATITIS

Hepatitis B Virus Genotype G Mono-infection and Its Transmission by Blood Components

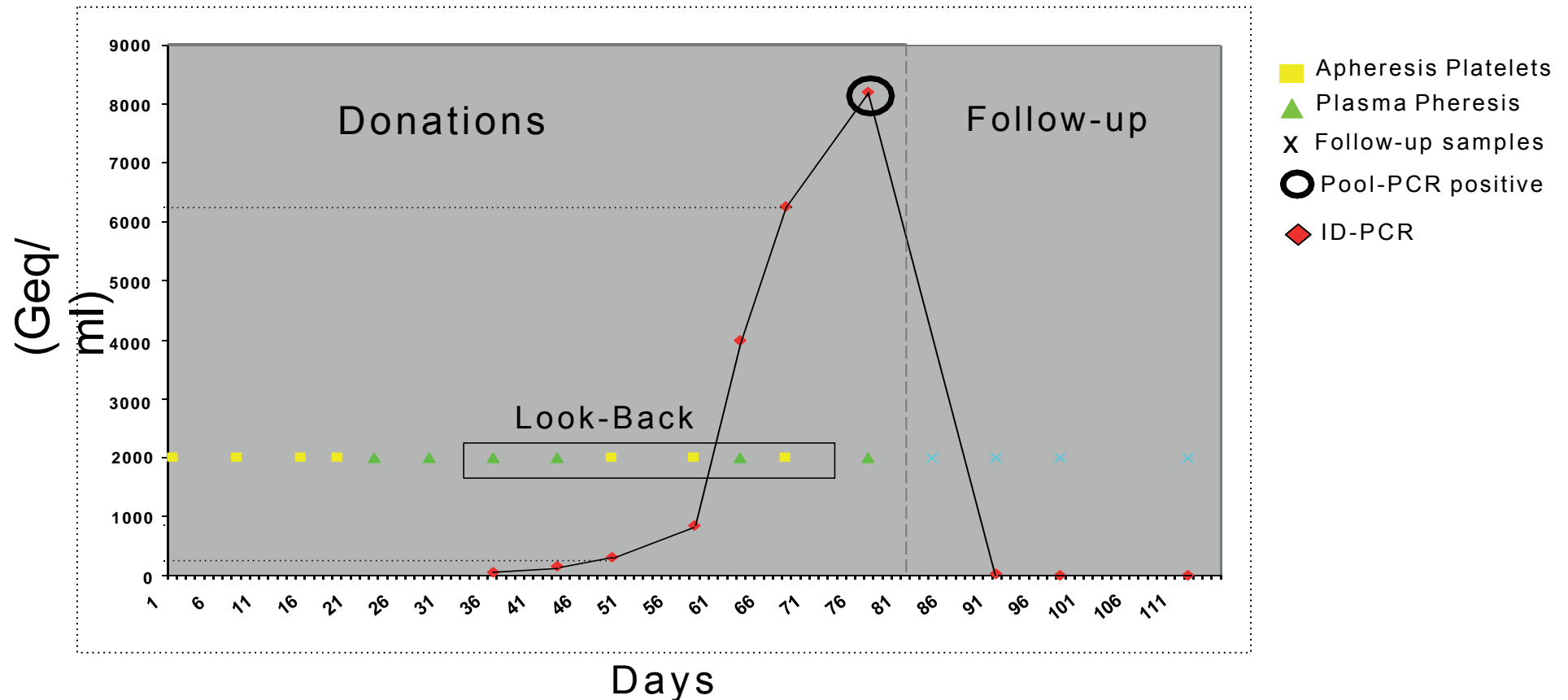
Michael Chudy,¹ Michael Schmidt,² Volker Czudai,¹ Heinrich Scheiblauer,¹ Sigrid Nick,¹ Mira Mosebach,²
Michael Kai Hourfar,² Erhard Seifried,² W. Kurt Roth,² Elke Grünelt,³ and C. Micha Nübling¹

Table 1. Donor History: HBV NAT and Serological Testing of Plasma or Platelet Donations and of Plasma Samples Drawn for Follow-up Investigations

Apheresis Donor	Date of Donation	HBV NAT 1 (copies/mL)*	HBV NAT 2 (copies/mL)†	HBsAg	Anti-HBc (total)	Anti-HBs (IU/L)	ALT‡ (U/L)
Plasma	04/04/2003	Negative	Negative	Negative			17
Plasma	04/10/2003	Negative	Negative ^l	Negative			15
Plasma	04/17/2003	48	<35	Negative			17
Plasma	04/24/2003	141	82	Negative			22
Platelet (1)	04/30/2003	295		Negative			22
Platelet (2)	05/09/2003	855		Negative			26
Plasma	05/14/2003	4,000	2,875	Negative			19
Platelet (3)	05/19/2003	6,258		Negative			23
Plasma [‡]	05/28/2003	8,210		Positive	Negative	Negative	18
Plasma (Ctrl)	06/04/2003	<6		Positive	Negative		
Plasma (Ctrl)	06/11/2003	20		Negative	Negative [§]	36	
Plasma (Ctrl)	06/18/2003	Negative		Negative	Positive	18	
Plasma (Ctrl)	07/02/2003	Negative		Negative	Positive	44	17

QUELLE: M. Chudy, M. Schmidt Hepatology 2006

HBV Übertragung durch Blutprodukte



QUELLE: M. Chudy, M. Schmidt Hepatology 2006

HBV Mutationsrate

AP160501: HBV G-Type

Stuyver et al. 2000, J Gen Virol; 81:67-74

Start Precore Stop Codon 2

1801 gcgaccagcaccatgtaacttttcacctctgcctaatacatctctgttcatgtcctac

Stop Codon 28 Start Core Insert 36 bp

1861 tgttcaagcctccaagctgtgccttgggtggcttagggcatggatagaacaactttgcc

Insert 36 bp

T Mismatch in Sense Primer

1921 atatggccttttggcttagacattgaccctataaagaatttggagctactgtggagtt

1981 gctctcgTTTTgccttctgacttttcccgtctgttcgtgatcttctcgacaccgcttc

2041 agctttgtaccgggaatccttagagtcctctgatcattgttcgcctcaccatacagcact

T C Mismatch in Antisense Primer

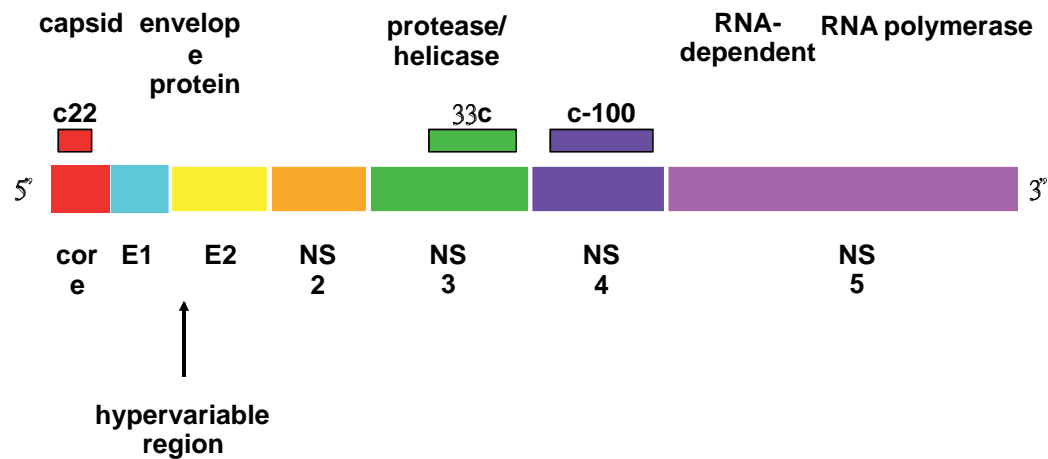
2101 caggcaagcaatcctgtgctggggtgagttgatgactctagctacctgggtgggtaataa

Take-Home-Message: HBV

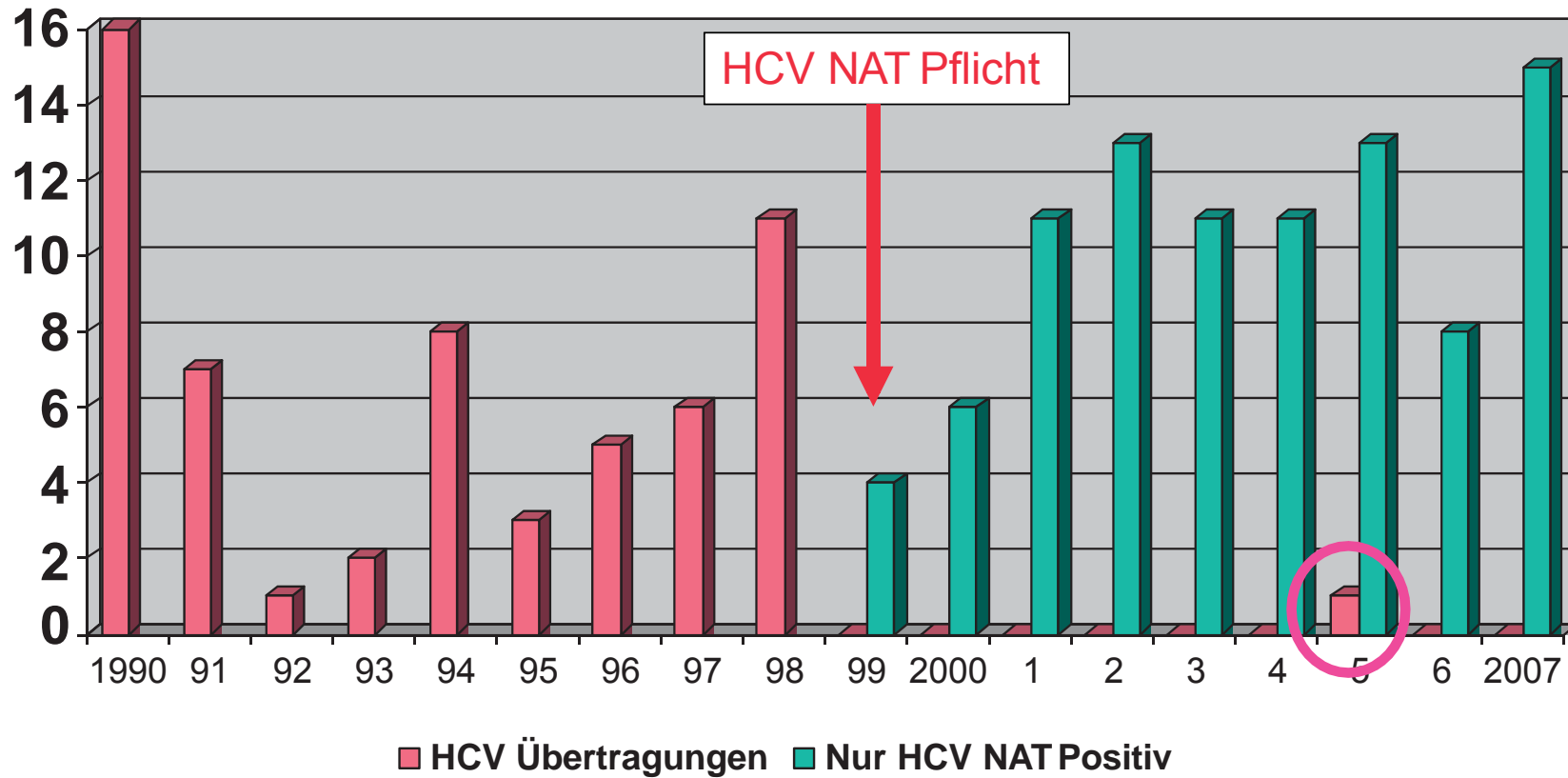
- Untersuchung HBsAG und Anti-HBc gesetzlich vorgeschrieben
- NAT (PCR) wird von vielen Blutspendediensten freiwillig durchgeführt
- Verdoppelungszeit 2,56 Tage
- Diagnostisches Fenster ca. 22 Tage
- Hohe Infektiosität
- Chronische HBV-Infektionen mit niedriger Virämie möglich
- Impfung zielt auf den Genotyp A, in Asien kommt jedoch der Genotyp B und C am häufigsten vor

Hepatitis C Viren Basisdaten:

- Familie: Flaviviridae
Gattung: Hepacivirus
Art: Hepatitis C Virus
Genom: (+)ss RNA Virus, 9,5kBasen
- Weltweit ca 170 Millionen Menschen chronisch mit HCV infiziert
- Jährlich infizieren sich ca 3-4 Millionen Menschen
- HCV: 6 Genotypen

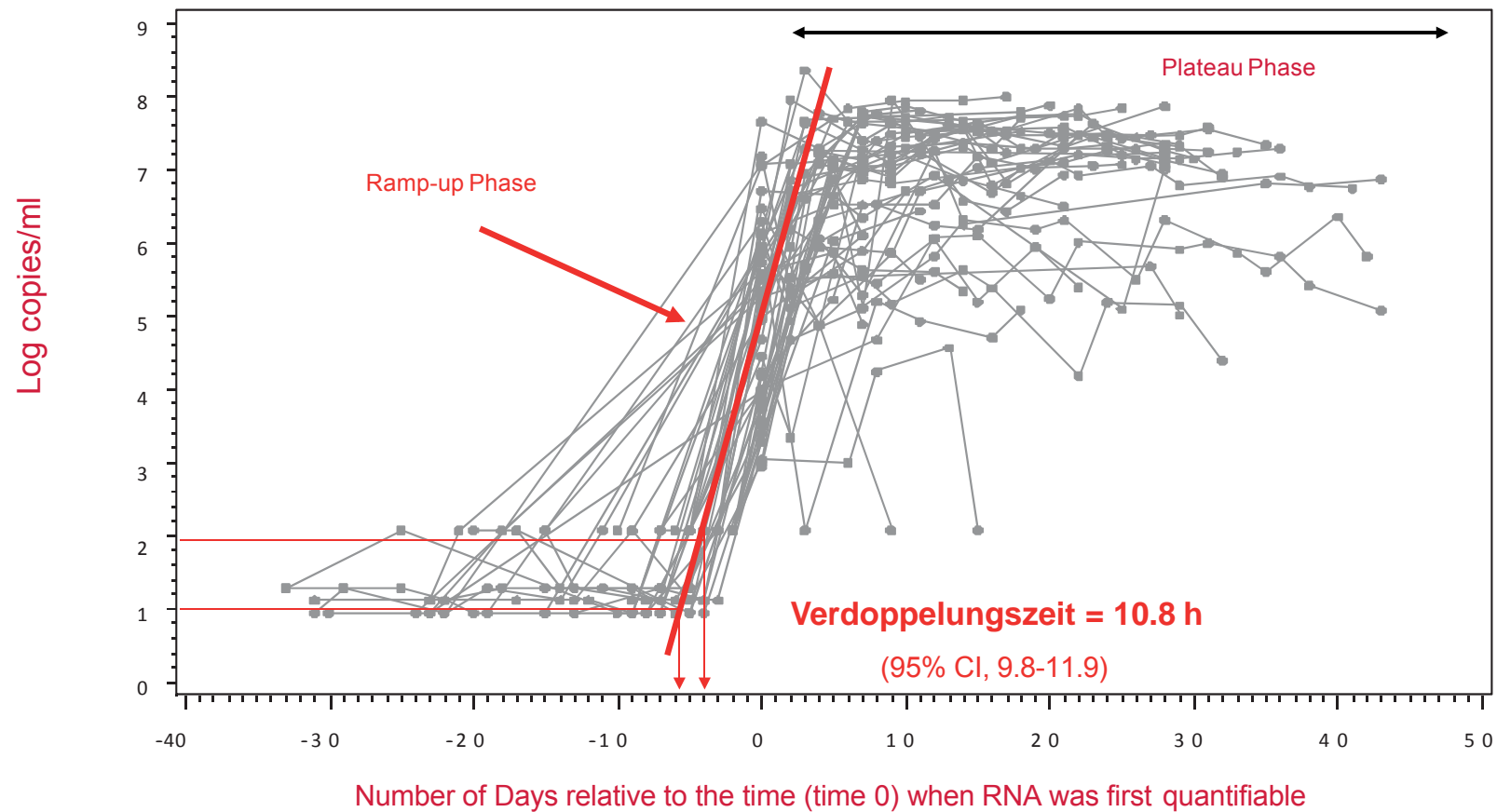


HCV Übertragung durch Blutprodukte



QUELLE: M. Nübling Transfusion 2009

HCV Verdoppelungszeit

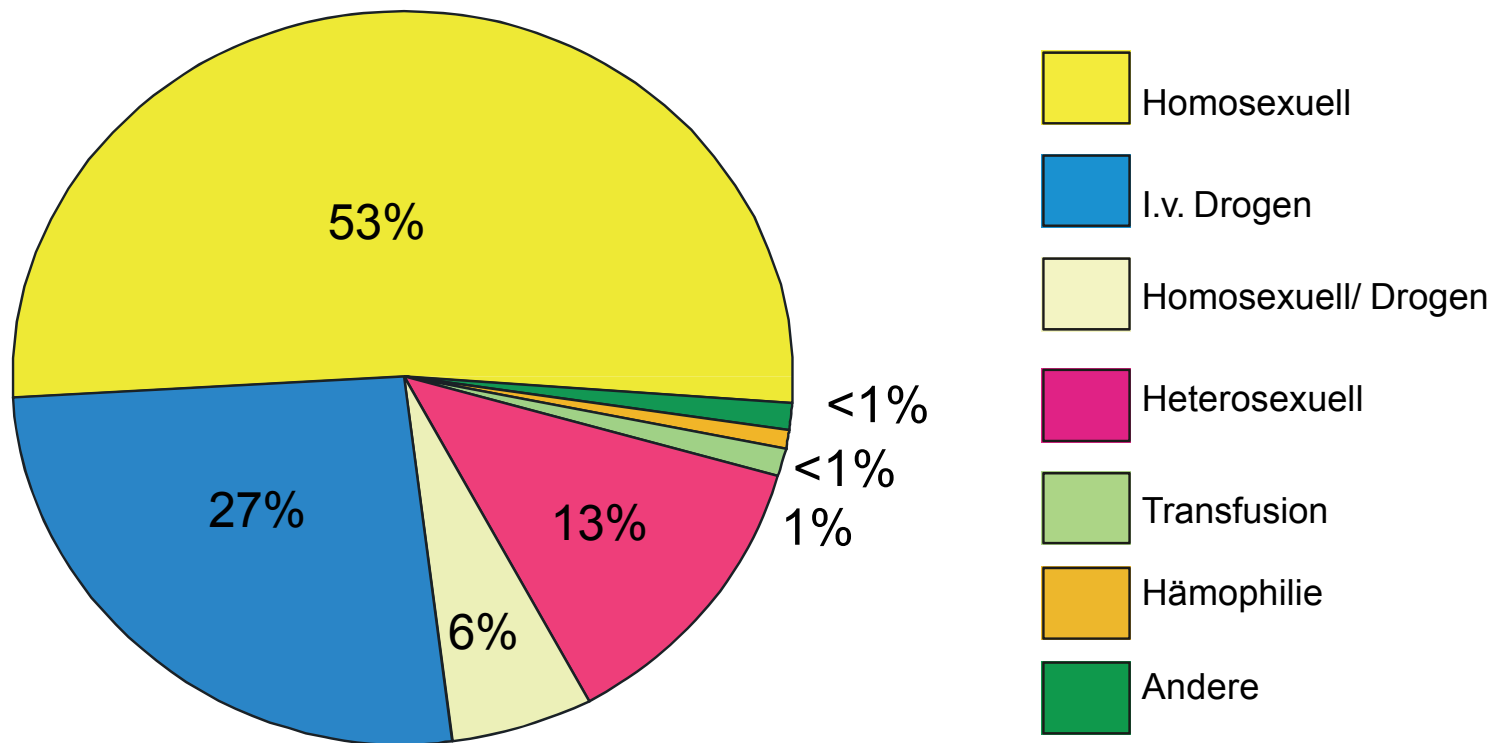


QUELLE: Glynn Transfusion 2005

Take-Home-Message: HCV

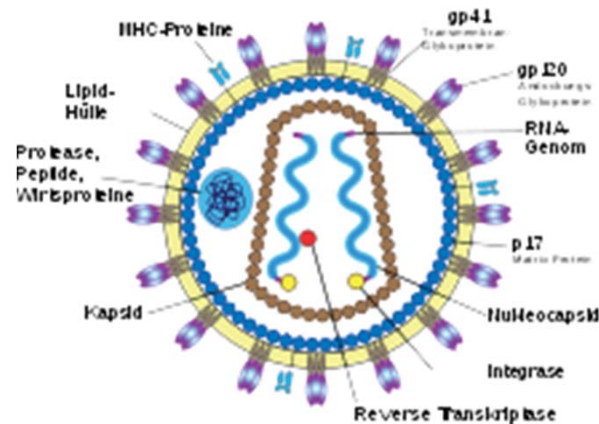
- Sensitivität mit 5000 IU/ ml ausreichend
Hohe Viruslast ($< 10^8$)
Lange Präserokonversionsphase (langes serologisches Fenster)
Hohe Replikationsrate
Kurze Ramp-up Phase (steiler Konzentrationsanstieg)
Kleines verbleibendes NAT Fenster
- NAT gesetzlich vorgeschrieben
- 5´UTR und 3´X-Tail stark konserviert
- Relativ niedrige Mutationsrate
- Hohe Infektiosität
- Neue therapeutische Ansätze verbessern die Heilungsraten bei HCV Infektionen

HIV Übertragungswege

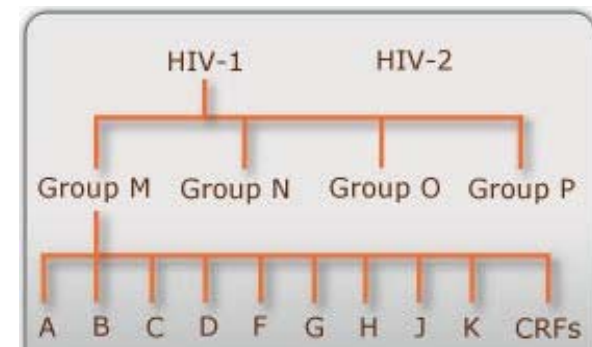


HI-Viren Basisdaten:

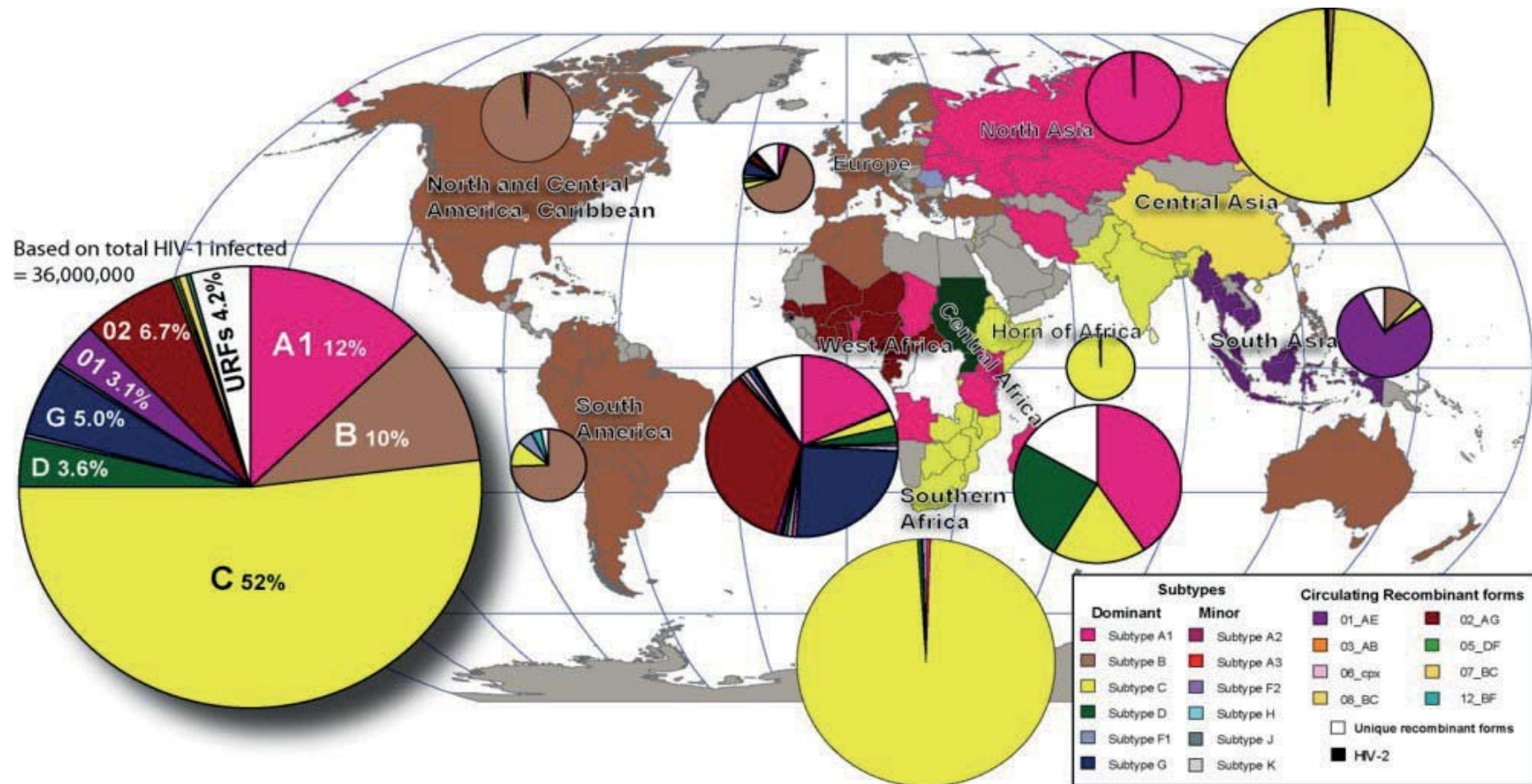
- Familie: Orthoretrovirinae
Gattung: Lentiviren
Art: Humanes Immundefizienz-Virus
Genom: (+)ss RNA Virus, 9,2kBasen
- Weltweit ca 34 Millionen Menschen mit HIV infiziert
- In Deutschland ca. 73.000 Menschen mit HIV infiziert (63.000 Männer, 15.000 Frauen und ca. 200 Kinder)



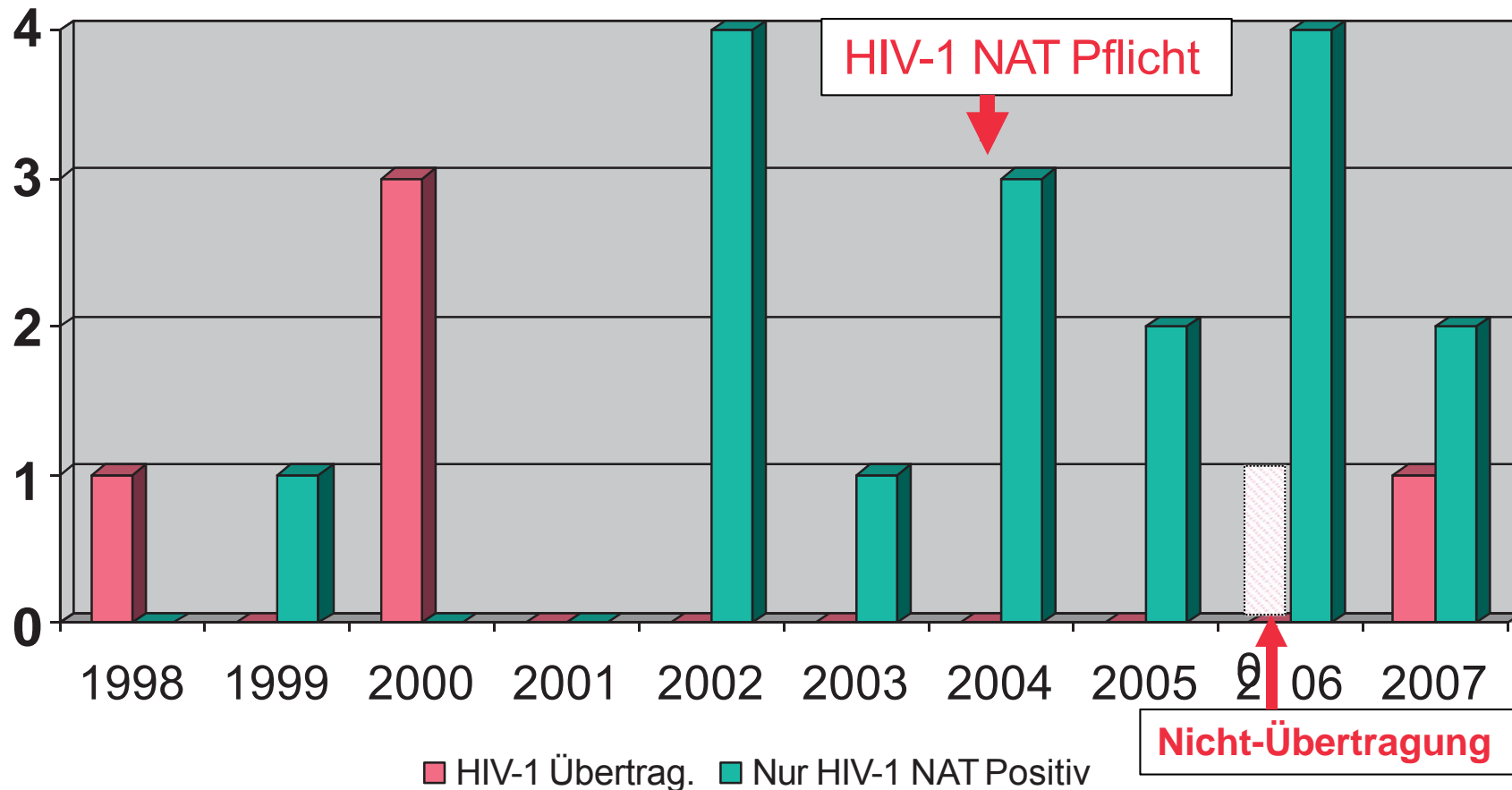
- HIV Gruppe:
M-Gruppe
N-Gruppe
O-Gruppe
P-Gruppe



HI-Viren Verteilung der Genotypen



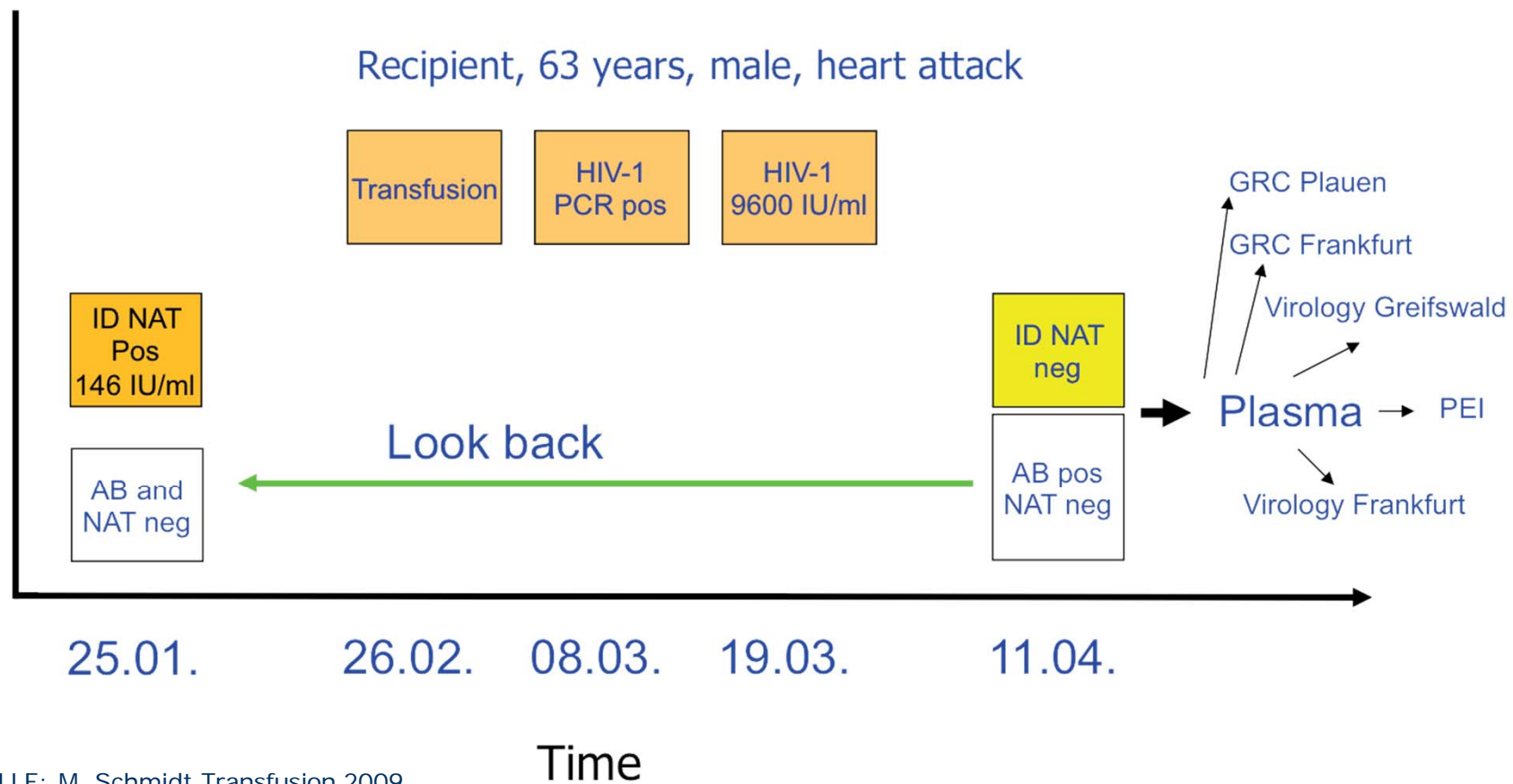
HIV Übertragungen durch Blutprodukte



QUELLE: M. Nübling Transfusion 2009

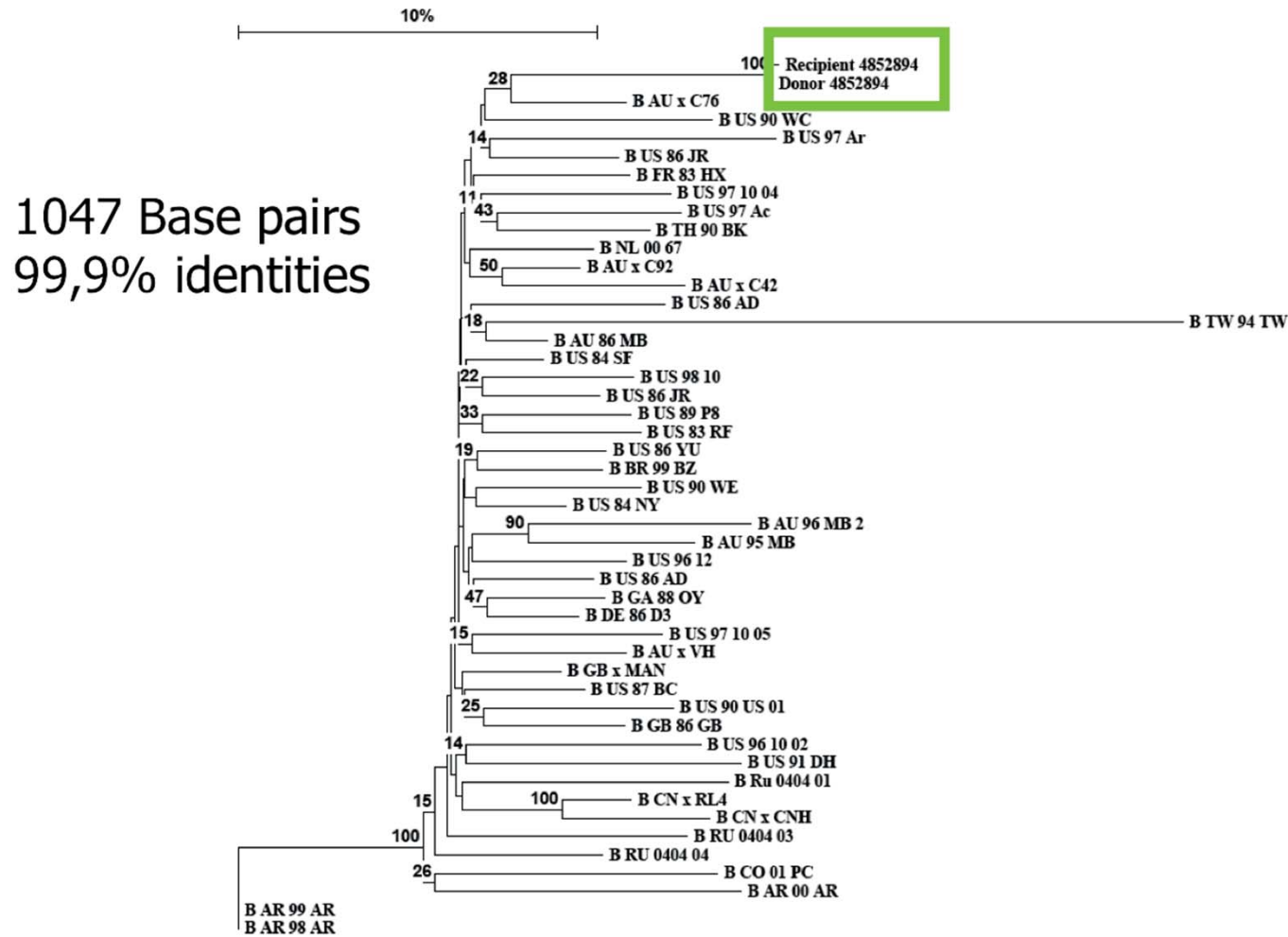
Fall Schleswig Hostein 2007:

Donor 44 years, male, multiple time donor, 52 donations



QUELLE: M. Schmidt Transfusion 2009

Phylogenetische Analyse



QUELLE: M. Schmidt/ L. Gürtler Transfusion 2009

Mutationen im Primer/ Sonden Bereich

Mismatches in the primer / probe binding region between the CAP/CTM HIV-1 Test and the detected HIV-1 virus subtype B.

Sense primer COBAS® Ampliprep / COBAS® TaqMan® HIV-1 Test: 1788 - 1819

CTM Primer: 5' AGT GGG GGG ACA TCA AGC AGC CAT GCA AA 3'

Donor: 5' AGT GGG GGG ACA TCA AGC AGC CAT GCA AA 3'

Probe COBAS® Ampliprep / COBAS® TaqMan® HIV-1 Test: 1821 - 1856

CTM Probe: 5' TCT GCA GCT TCC TCA TTG ATG GT **A** TCT TTT AAC 3'

Donor: 5' TCT GCA GCT TCC TCA TTG ATG GT **T** TCT TTT AAC 3'

Anti sense primer COBAS® Ampliprep / COBAS® TaqMan® HIV-1 Test: 1921 - 1950

CTM Primer: 5' G **G** T ACT AGT AGT TCC TGC TAT GTC ACT **T** CC 3'

Donor: 5' G **T** T ACT AGT AGT TCC TGC TAT GTC ACT **A** CC 3'

Positions of the nucleotides belong to the HXB2 genotype of the HIV-1 genome

Falsch negative NAT (PCR)

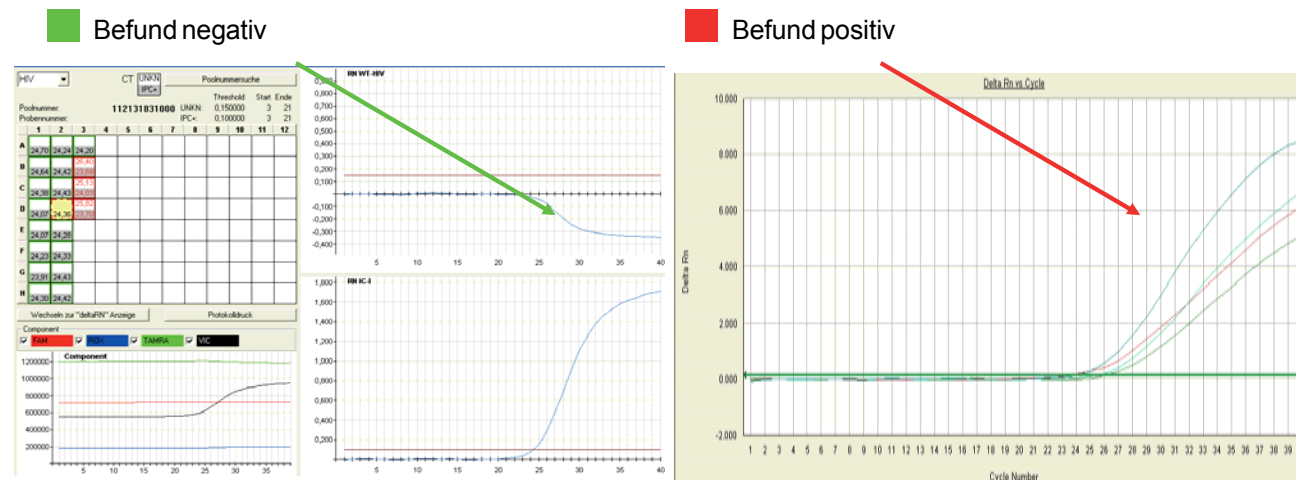
Case	Donor type, sex, age	Donation dates	Screening NAT	HIV Screening results	Viral load (IU/ml)	Donor Status	HIV-1 Transmission by
1	RD, male, 44	Jan 2007 Apr 2007	CAP CTM v1	Ab neg RNA neg	10,000	WP	RBC
				Ab pos RNA neg	650	SC	
2	RD, male, 26	Jul 2007 Oct 2007	CAP CTM v1	Ab neg RNA neg	0	0	--
				Ab pos RNA neg	80,000	SC	
3	RD, male, 26	May 2009	CTS MPX	Ab neg RNA neg	0	--	RBC
		Aug 2009	CTS MPX	Ab neg RNA neg	20,000	WP	
		Jul 2010	VSPK v1.1	Ab pos RNA pos	260,000	SC	
4	RD, male, 42	Mar 2010	VSPK v1.1	Ab neg RNA neg	0	--	--
		Jun 2010		Ab neg RNA neg	0	--	
		Oct 2010		Ab pos RNA neg	200,000	SC	
5	FTD, male, 18	Oct 2010	VSPK v1.1	Ab pos RNA neg	2,000	SC	

- 2 HIV-1 Übertragungen durch EKs basierend auf Mutationen im Primer-Sonden Bereich des Screeningtests

QUELLE: M. Chudy Transfusion 2012

PEI Stufenplan HIV-1

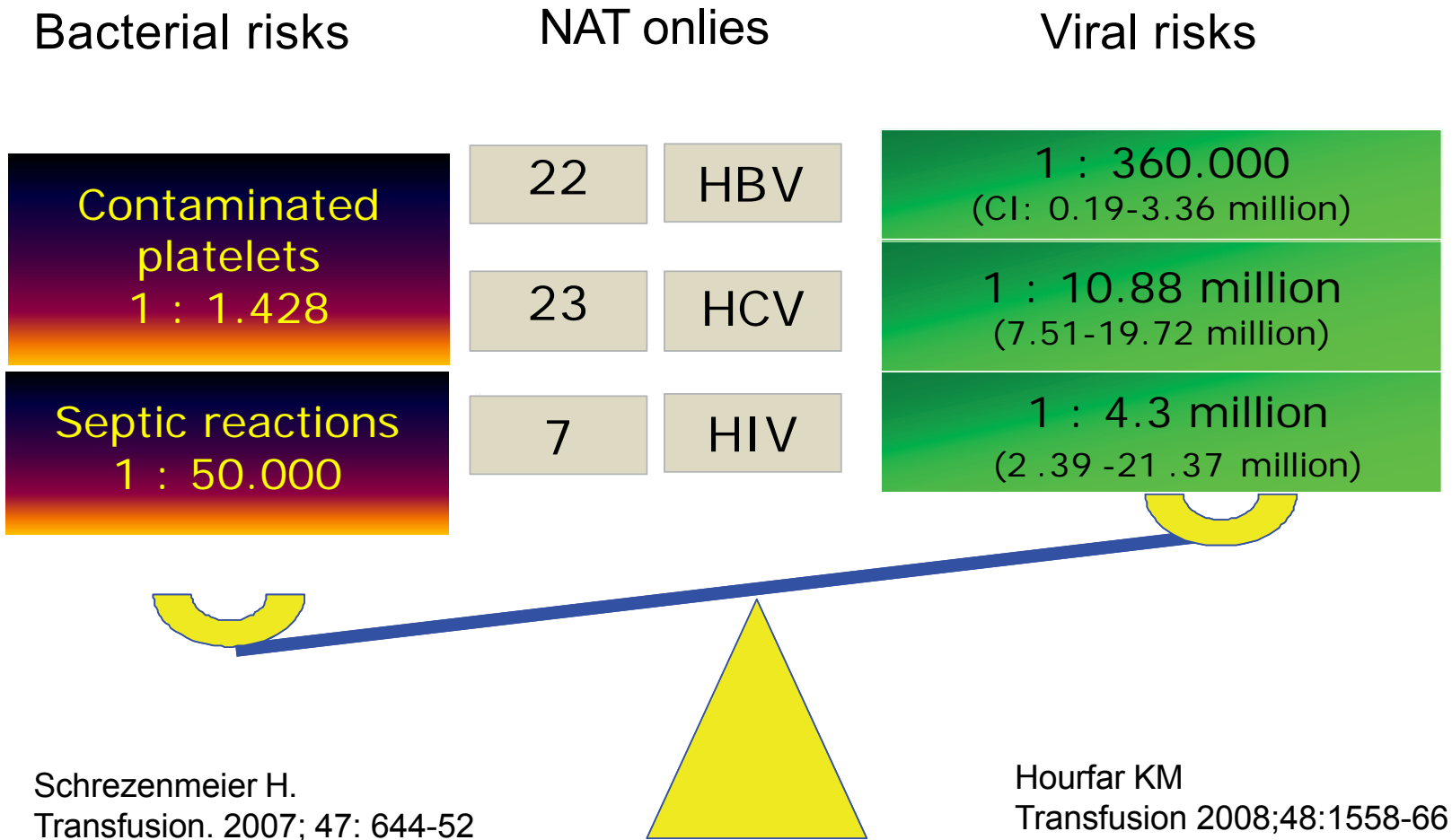
- Ab Januar 2015 sind nur PCR Screeningverfahren in Deutschland zugelassen, die eine Amplifikation in zwei Genombereichen bei HIV-1 durchführen
- DRK Baden-Württemberg hat den Stufenplan bereits 2010 umgesetzt
- Von 2010 bis 2014 3 Spender mit einer Mutation in einem der beiden Genombereiche indentifiziert



Take-Home-Message: HIV

- Seit 2004 Screening mit PCR gesetzlich vorgeschrieben (10.000 IU/ml)
- Verdoppelungszeit alle 17 Stunden
- Restinfektionsrisiko in Blutprodukten: 1:4,3 Millionen
- Ab 2015 Nachweis mit PCR in zwei Genombereichen vom PEI gefordert
- Falsch negative PCR Ergebnisse durch Mutationsrate
- BSD Baden-Württemberg - Hessen bereits 3 Übertragungen von HIV-1 durch dual target Teststrategie verhindert

Restinfektionsrisiken



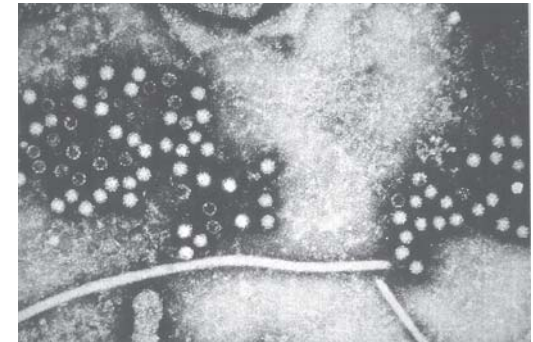
Hepatitis E Virus

Virus information:

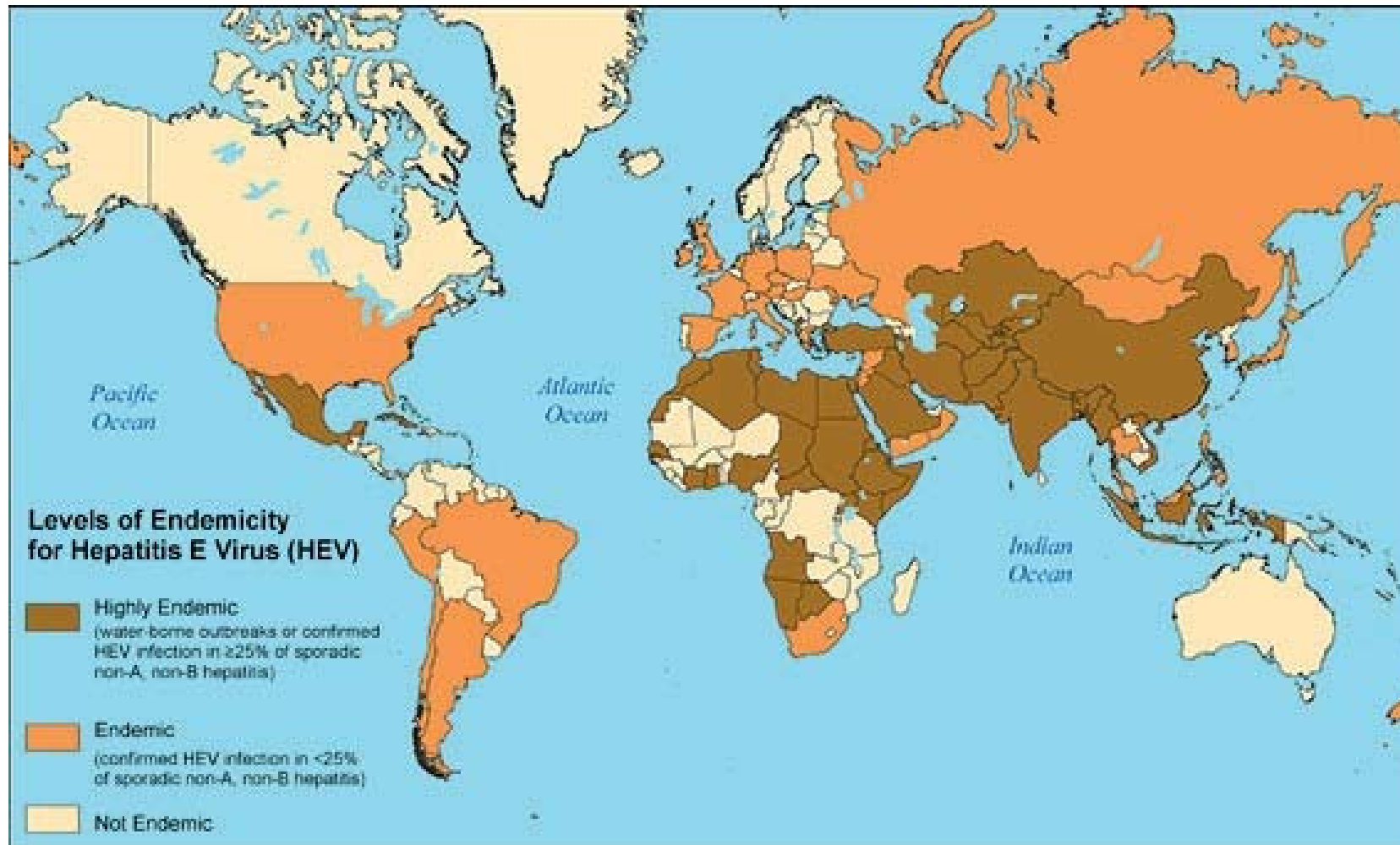
- Virus family: Caliciviridae or Hepeviridae (Emerson et al. 2004)
- single strand RNA virus, diameter 32-34nm

Clinical symptoms:

- like HAV,
- incubation time 30-40 days,
- death rate between 0.5% and 4%,
- during pregnancy app 25%,
- vaccination in development



Hepatitis E Virus geographische Verbreitung



Hepatitis E Virus Übertragung durch Blut

TRANSFUSION COMPLICATIONS

Transfusion-transmitted hepatitis E caused by apparently indigenous hepatitis E virus strain in Hokkaido, Japan

Keiji Matsubayashi, Yasuhiro Nagaoka, Hidekatsu Sakata, Shinichiro Sato, Kanji Fukai, Toshiaki Kato, Kazuaki Takahashi, Shunji Mishiro, Mitsunobu Imai, Naokazu Takeda, and Hisami Ikeda

BACKGROUND: In industrialized countries, sporadic cases of hepatitis E have been reported in individuals who have never been in an endemic area. Hepatitis E virus (HEV) infection commonly occurs via the fecal-oral route but a potential risk of transfusion transmission route has been suggested.

STUDY DESIGN AND METHODS: A 67-year-old Japanese male patient who had never been abroad received a transfusion of blood from 23 voluntary donors and developed acute hepatitis with unknown etiology after transfusion. His blood samples were tested for viral markers of hepatitis viruses.

Hepatitis E virus (HEV) is a major cause of epidemic hepatitis that is usually developed as acute hepatitis in endemic areas in Asia, Africa, Central and South America, and the Middle East.¹ Recent evidence indicates that, in industrialized countries, sporadic acute or fulminant hepatitis E occurs in individuals who have no history of traveling to HEV endemic areas²⁻¹⁰ and that hepatitis E is a zoonotic disease; pigs and other animals appear to be linked to human infection as reservoirs.¹¹⁻¹⁸ In Japan, HEV infection has been rarely reported and has been considered as an imported infection from endemic areas for a long time. An epidemiologic study with a sensitive ELISA system, how-

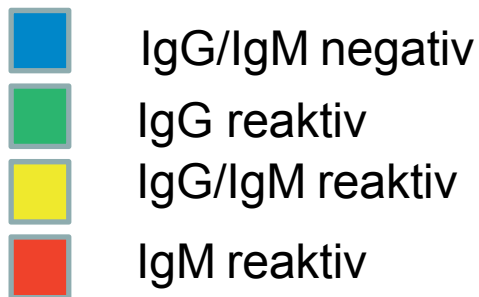
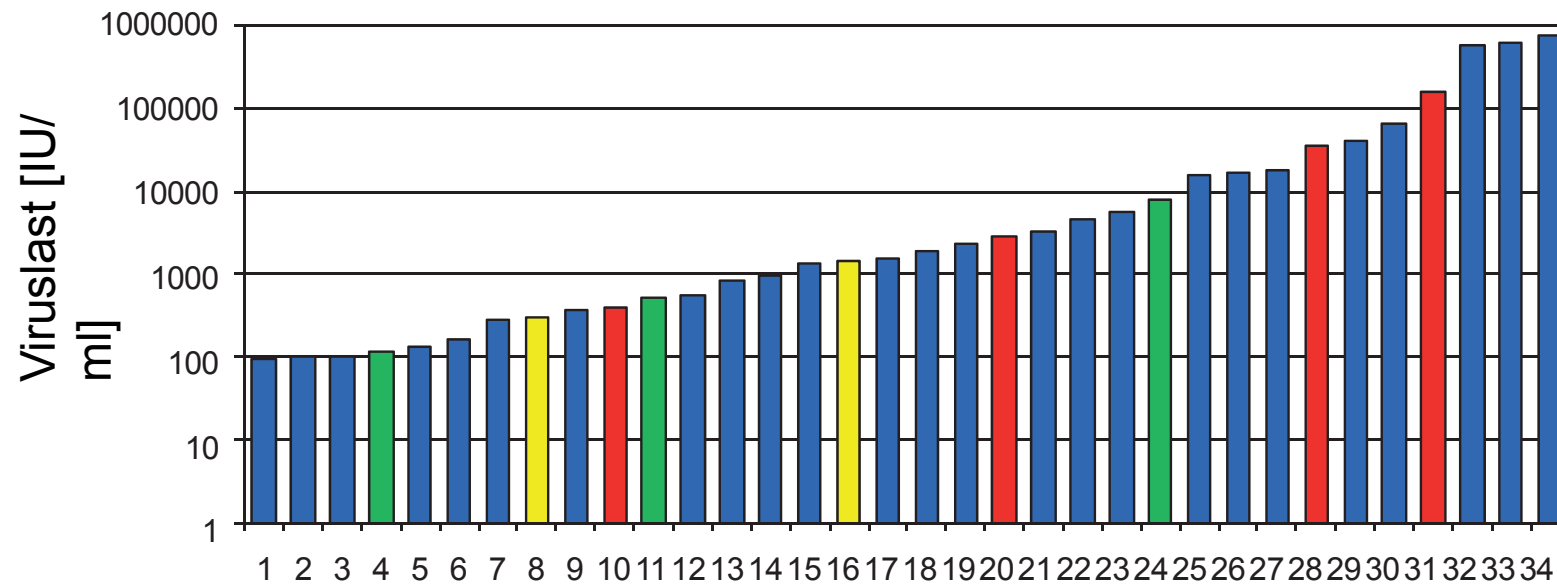
Hepatitis E Virus Inzidenz

Country	Prevalence	Literature
Japan (Hokkaido)	1 in 8,429	Matsubayashi et al.
UK	1 in 7,040	Ijaz et al.
Germany	1 in 4,525	Baylis et al.
Sweden	1 in 7,986	Baylis et al.
USA	0 in 51,075	Baylis et al.

Hepatitis E Virus Inzidenz

Jahr	Spenden (Pools)	HEV-positiv	Inzidenz Rate
2012	12.200 (153)	4	1:3050
2013	72.220 (597)	41	1:1760
2014	91.216 (1202)	45	1:2027

Hepatitis E Virus Viruskonzentration/AK



Hepatitis E Virus Fazit

- Übertragung durch Blut nachgewiesen
- Hohe Prävalenz und Inzidenz bei Blutspendern
- PEI Expertenmeeting, es gibt ein hohes nutritives Risiko
- Einbringung des Themas in den AK Blut
- Inaktivierung schwierig, da nicht umhülltes Virus
- Screening möglichst in kleinen Spenderpools

Bakterielles Risiko. Hämovigilanzdaten PEI

Transfusionsbedingte bakterielle Infektionen mit wahrscheinlicher Kausalität

Jahr	Produkt	Erreger	Bewertung	Ausgang
2013	EK	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	wahrscheinlich	Restitutio
	EK	<i>Staphylococcus aureus</i>	wahrscheinlich	Restitutio
	A-TK, 4 Tage alt	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	gesichert	Restitutio
	A-TK, 4 Tage alt	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	gesichert	Restitutio
2014	A-TK, 4 Tage alt	<i>Escherichia coli</i>	wahrscheinlich	Restitutio
	A-TK, 4 Tage alt	<i>Staphylococcus aureus</i>	wahrscheinlich	Restitutio
	A-TK, 4 Tage alt	<i>Staphylococcus aureus</i>	wahrscheinlich	tödlich
	EK	<i>Staphylococcus aureus</i>	wahrscheinlich	Restitutio
	EK	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	wahrscheinlich	Restitutio
	EK	<i>Klebsiella oxytoca</i>	wahrscheinlich	Restitutio
	A-TK, bestrahlt	<i>Escherichia coli</i>	gesichert	Restitutio

Funk et al. Hämovigilanzbericht 2013/2014

Hämovigilanzdaten PEI

TBBI-Meldehäufigkeit pro 10⁶ transfundierte Einheiten bezogen auf den jeweiligen Zeitraum

Produkte	2005–2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
EK	0,80	0	0,22	0,67	0,46	0,51	0,79
TK	10,77	4,51	4,25	8,16	6,12	4,17	8,16
GFP	0,22	0	0	0	0	0	0

Funk et al. Hämovigilanzbericht 2013/2014

Screeningstrategie in BaWüHe/Nord-Ost

- 1 Probenziehung 48h nach dem Beginn der Spende
- 2 Untersuchung in Minipools bis zu maximal 10 TKs pro Pool
- 3 Untersuchung mit dem Bactiflow Verfahren
- 3 Verlängerung der Haltbarkeit bei negativem Ergebnis auf 5 Tage



Screeningergebnisse in BaWüHe/Nord-Ost

	Frankfurt	Plauen	Ulm
Anzahl	14001	18.718	3.378
Positive Ergebniss	2	2	0
A-TKs	0	1	0
P-TKs	2	1	0
Keim	<i>K. pneumoniae</i>	<i>E. coli</i>	
Keim	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. aureus</i>	

- Inzidenzrate: 4/36.097
- Inzidenzrate: 1/9024
- Normiert pro 10⁶ transfundierte TKs: 110/10⁶

Fall 1: Pool-TK 70416777353

- ① Laufzeitverlängerung
- ② Bactiflow: $> 2 \times 10^7$ Count/ml 02.05.16
- ③ Pool-TK nicht transfundiert
- ④ Alle 4 EKs gesperrt und untersucht mit BacT/ALERT, Ergebnis negativ
- ⑤ Keim: *Klebsiella pneumoniae* (Prof. Kempf)

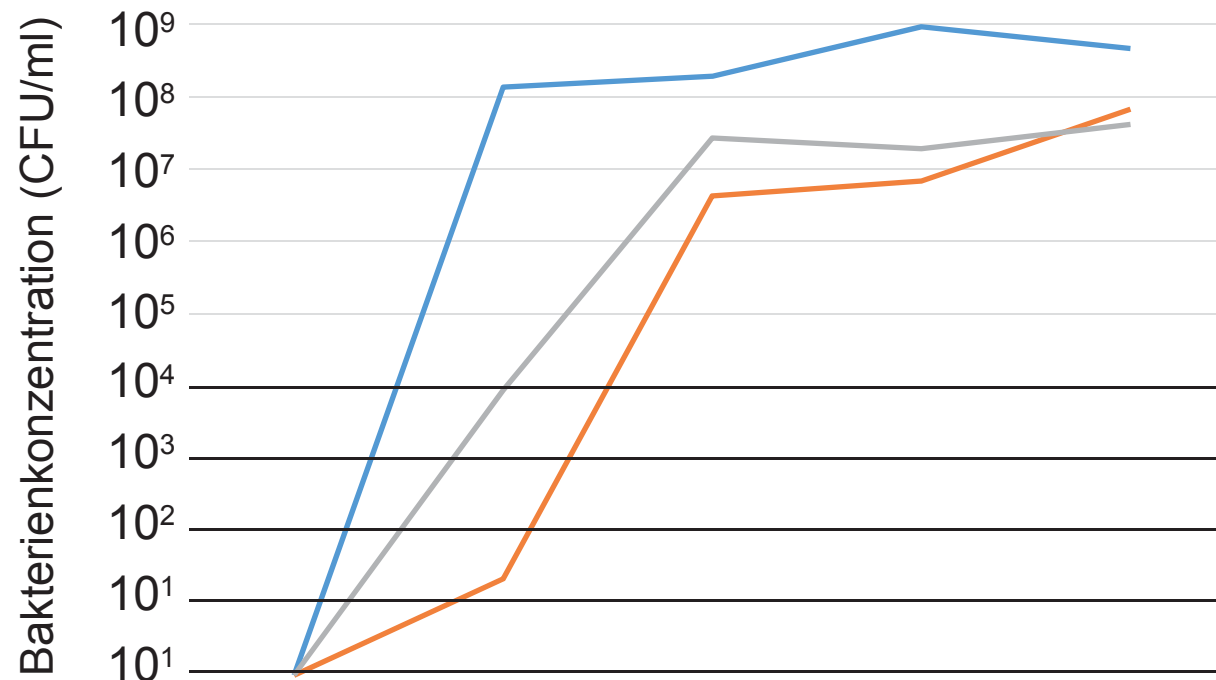
-
- Keine transfusionsbedingte Übertragung von Bakterien
 - Erfolgreiche Testung mit Bactiflow und Verhinderung einer möglicherweise schweren bakteriellen Infektion

Fall 2: Pool-TK 70416784025 (Kassel)

- ① Laufzeitverlängerung Tag 5 (Probennahme Tag 4)
- ② Bactiflow: 40.000 Count/ml 30.05.16
- ③ Pool-TK transfundiert am Tag 4 Klinikum Kassel, Patient mit Herz-Bypässen
- ③ Patient vor Herztransplantation verstorben
- ④ 1 EK vorhanden und gesperrt, 3 EKs angefordert
- ⑤ Keim: *Staphylococcus epidermidis* (Prof. Kempf)

-
- Ursächlicher Zusammenhang wird weiter geprüft, ehr unwahrscheinlich
 - Ausgabe bevor das Ergebnis vorlag in Übereinstimmung mit dem Votum 38 AK Blut

Wachstumkinetiken der Keime



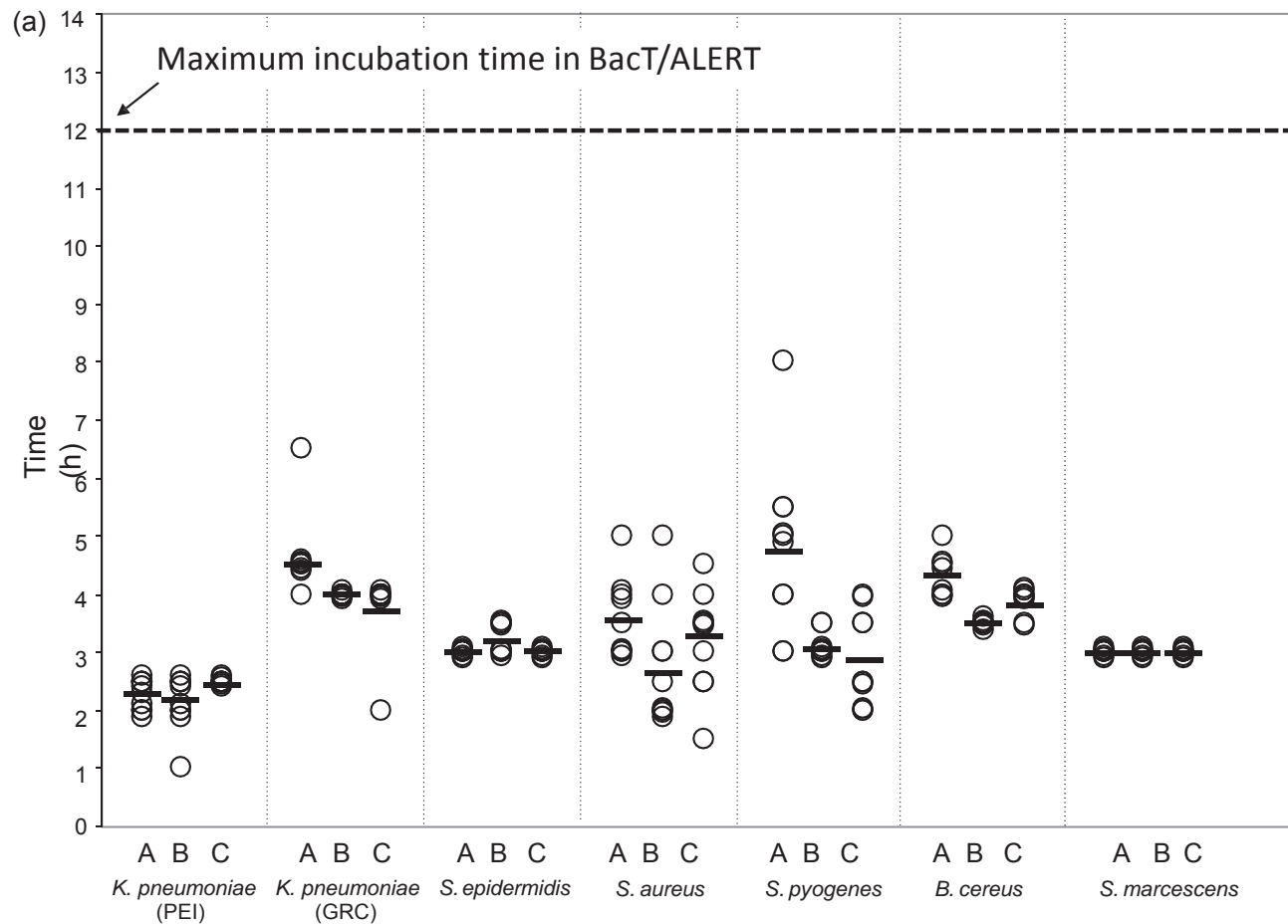
	Tag 0	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4
— Klebsiella pneumoniae	10	1355000000	1910000000	9260000000	4635000000
— Streptococcus epidermidis	10	215	42350000	68150000	670000000
— Streptococcus dysgalacticae	10	87500	267500000	192000000	415500000

— Klebsiella pneumoniae — Streptococcus epidermidis — Streptococcus dysgalacticae

Fall 3: Pool-TK 70216810379

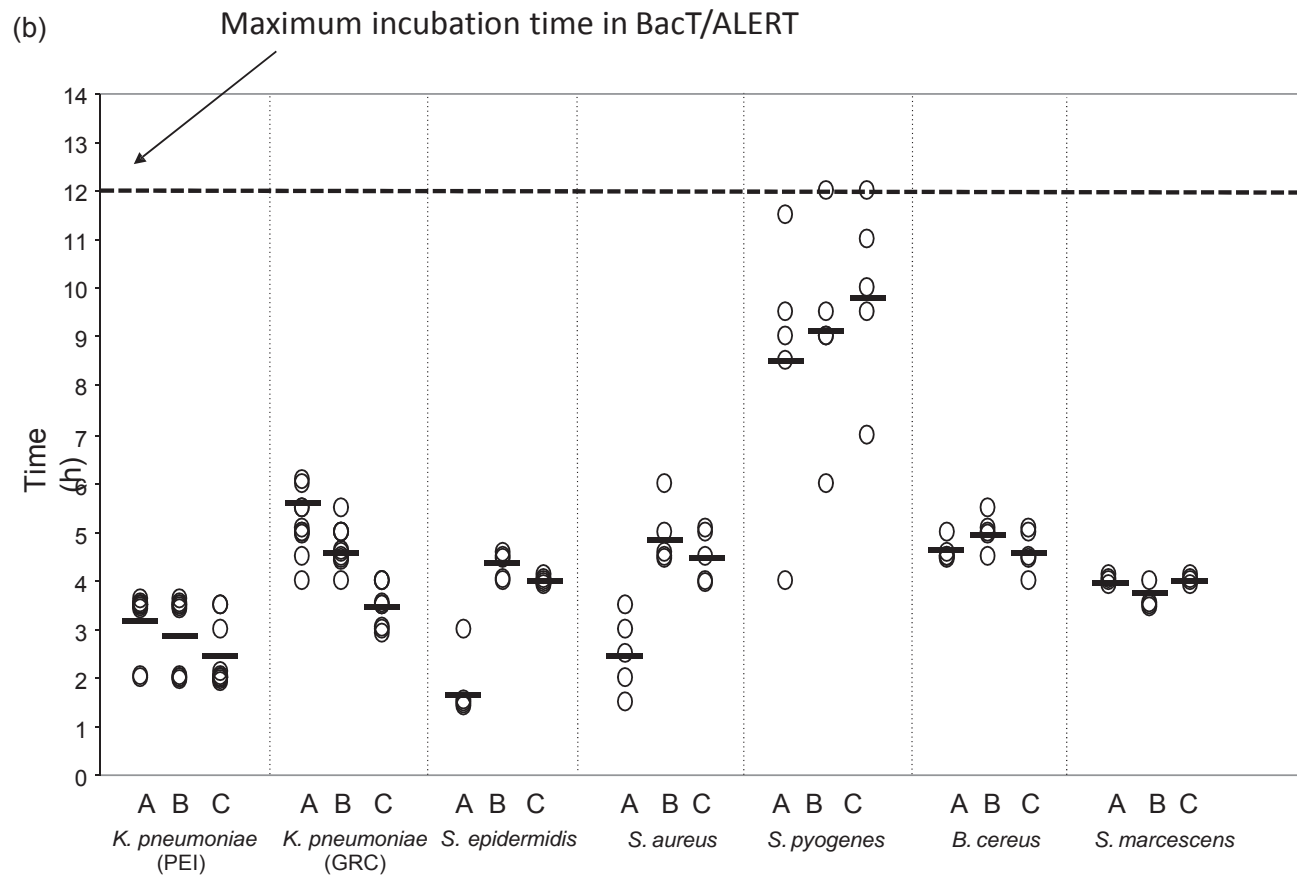
- ① Abnahme Donnerstags
- ② Transfusion Tag 4 (ohne Testung auf bakterielle Kontamination)
- ③ Exitus 1 Tag nach der Transfusion
- ④ Diagnose Multiorganversagen
- ⑤ Keim: *Streptococcus dysgalactiae aequisimilis*.

BacT/ALERT Pool-TKs



Sireis et al Vox Sang 20111

BacT/ALERT A-TKs



Sireis et al Vox Sang 20111

Fazit Bakterien

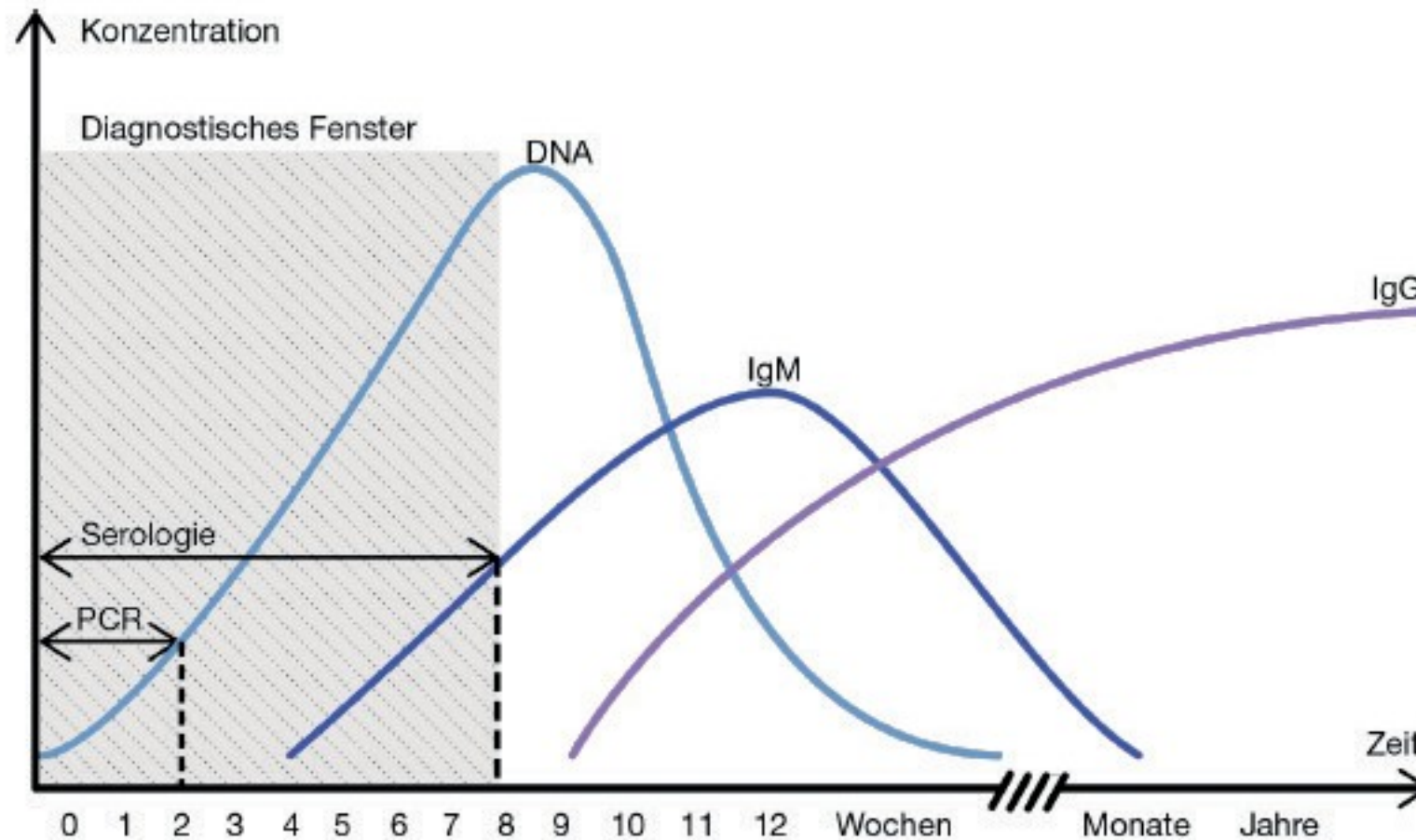
- 1 Reduktion der Haltbarkeit auf 4 Tage verhindert nicht effektiv schwerwiegende transfusionsbedingte bakterielle Übertragungen
- 2 Bakterielle Schnellmethoden sind geeignet schnellwachsende Keime in TKs auch in einem Minipool Verfahren (bis 10 Proben pro Pool) zu detektieren
- 3 Ziel ab Tag 3 nur noch Ausgabe von getesteten TKs
- 4 Hoher Aufwand für Depotkunden (Rezierkulierung von Blutprodukten)
- 5 Kulturmethode(n) möglicherweise auch als Schnellmethoden geeignet
- 6 Pathogenreduktionsmethoden könnte eine Alternative sein, sind jedoch zur Zeit noch zu kostenintensiv

CMV Studien

- Herpes viridae
- DNA-Virus
- Zielzelle Monozyt/ Makrophage
- Restrisiko bei Leukozytendepletion oder Testung 1-3%
- Richtlinien: Risikopatienten sollten nicht mit CMV Antikörper negativen Blutkomponenten versorgt werden

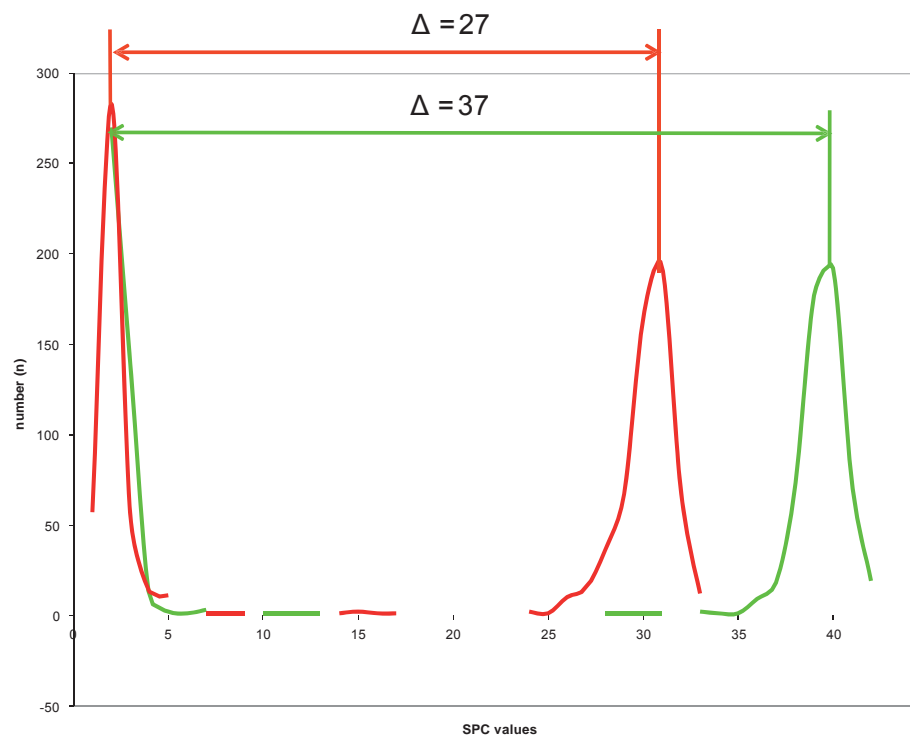


CMV Diagnostische Fenster

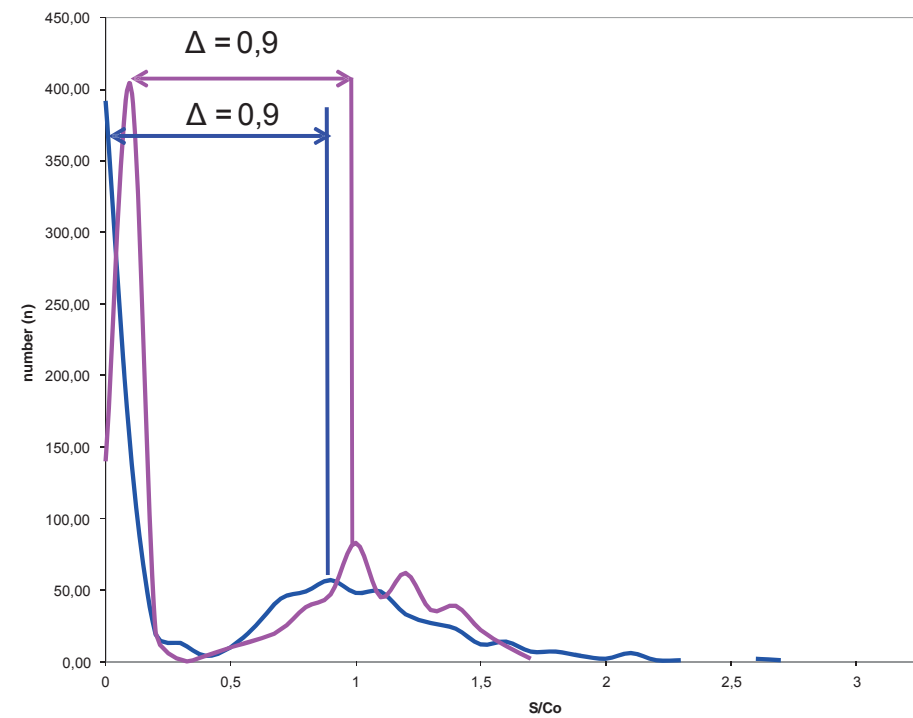


CMV Serologie

- ELISA Testung
- Hämagglutinationstest (PK7300)



Trinity Biotech CMV



Siemens Enzygnost

CMV Panel PTC 901

Probe	Tag	LAB21 HA	MAST EIA	Siemens EIA
1	2	NEG	NEG	NEG
2	5	NEG	NEG	NEG
3	11	NEG	NEG	NEG
4	15	NEG	NEG	NEG
5	17	POS	NEG	POS
6	24	POS	POS	POS
7	27	POS	POS	POS
8	32	POS	POS	POS
9	41	POS	POS	POS

Mitteilung PEI vom 28.10.16

- 1 Mitteilung der Firma Trinity Biotech die Herstellung des Assays MircoTrak CMV HA ab sofort einzustellen
- 2 Das PEI empfiehlt auf einen anderen Hersteller um zustellen
- 3 Ein alternativer Hersteller eines Hämagglutininintest ist nicht vorhanden
- 3 Testreagenzien reichen nur bis Mitte Dezember

Studie zur CMV AK Testen

- 1 Vergleich von CMV ELISA mit Hämagglutinationstest
- 2 Serokonversionspanels zur diagnostischen Sensitivität (6 Panels) Panel Member
- 3 ABBOTT Architect IgM
- 3 ABBOTT Architect IgG
- 5 Siemens Enzygnost IgM/IgG
- 6 Trinity Biotech ELISA
- 3 MicrTrak CMV PK

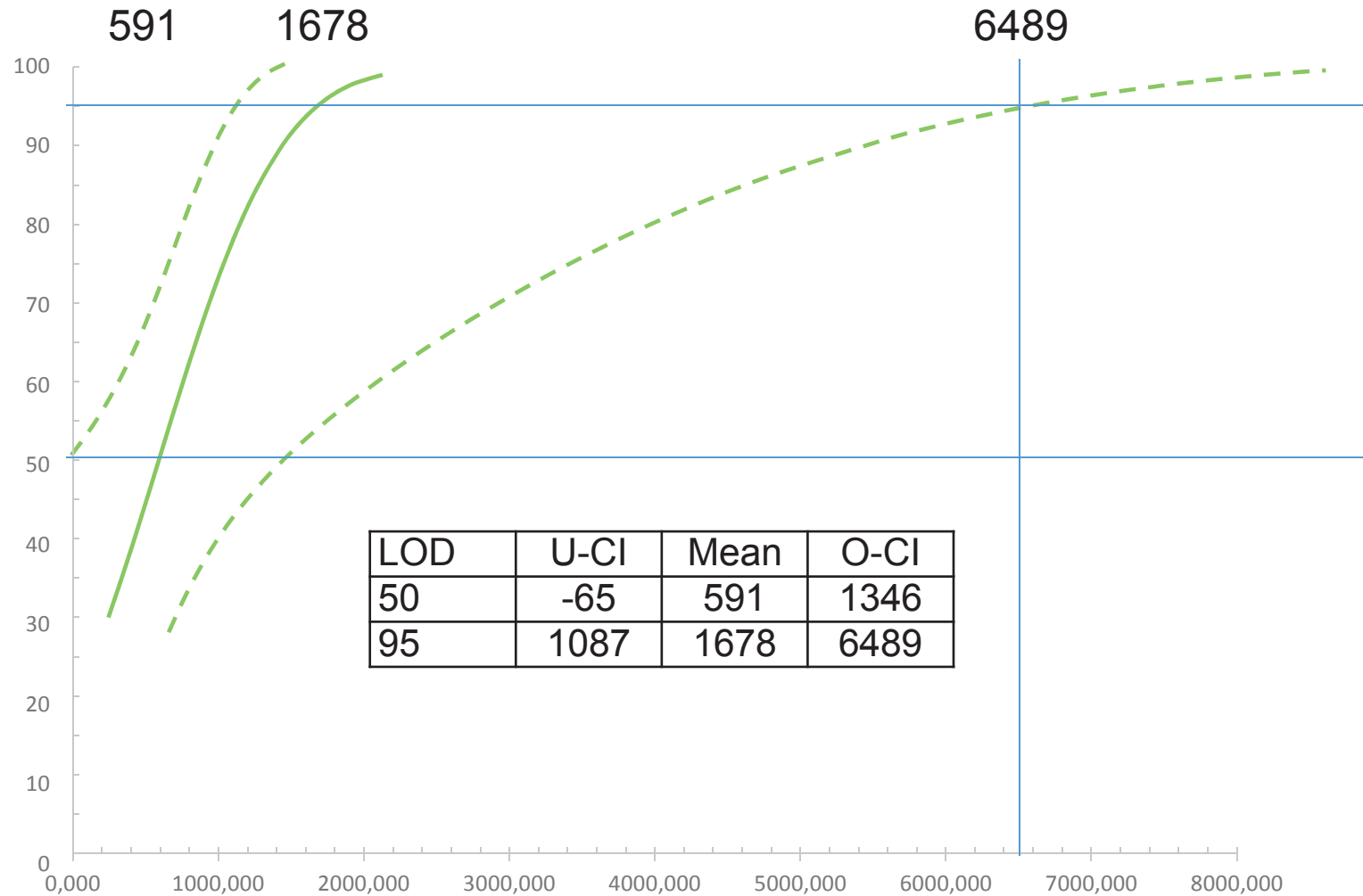
Ergebnis Seroconversionspanel

- 1 CMV Test von Trinity Biotech schlechter als ELISA
- 2 Richtlinien und Leitlinien empfehlen Risikopatienten keine CMV AK negative Blutprodukte
- 3 Prüfung des Blutspenderscreenings mit Hilfe einer CMV PCR

CMV Studie DRK (A)

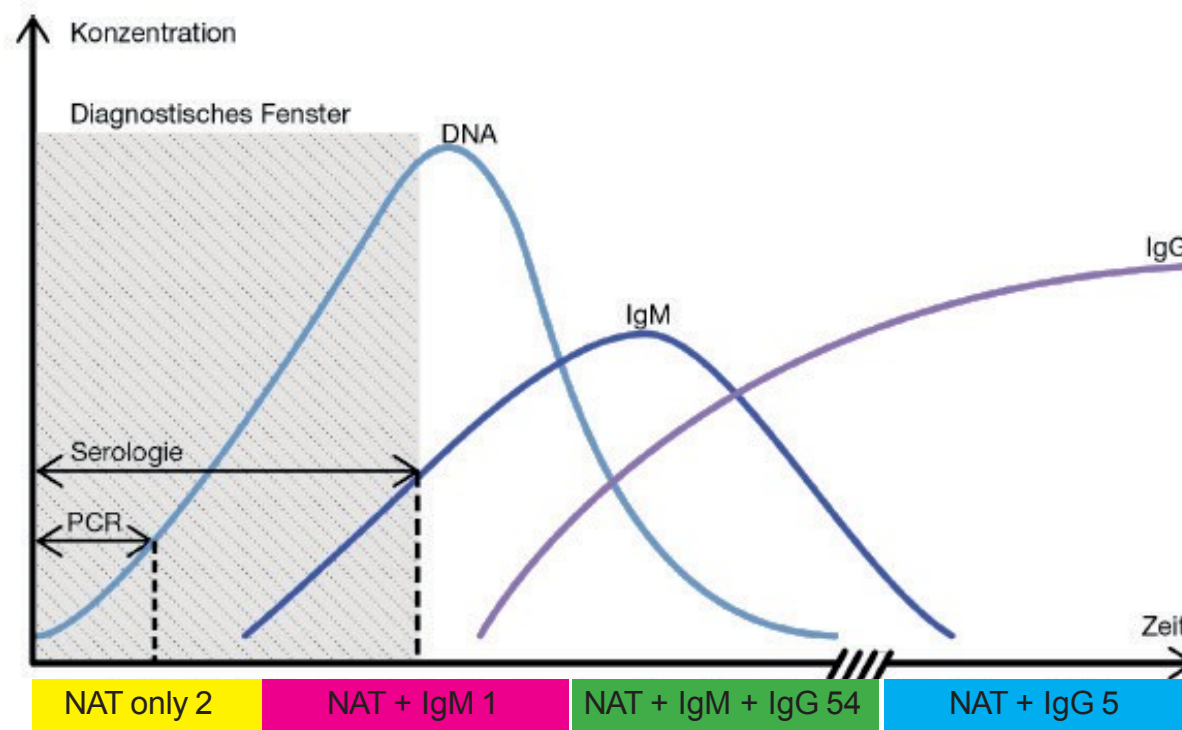
	NAT only Gruppe	CMV IgM/IgG Gruppe	CMV IgG Gruppe
	Gruppe A 100% (864)	Gruppe B 100% (291)	Gruppe C 100% (518)
PCR positiv	0,46% (4)	7,90% (23)	0% (0)
PCR negativ	99,54% (860)	92,10% (268)	100% (518)
	393 (Spender bei nächster Spende seronegativ)	471 (Spender bei nächster Spende serokonvertiert)	
PCR positiv	0% (0)	0,85% (4)	
PCR negativ	100% (393)	99,15% (467)	

CMV PCR Roche analytische Sensitivität



CMV PCR diagnostische Sensitivität

	Minipools	Einzelproben
CMV NEG	11.394	875.463
CMV POS	83	62



CMV Screening Strategie

- 1 Umstellung der Testung zum 15.12.16 siehe Probenmatrix
- 2 Testung ein Teil der Mehrfachspender auf CMV PCR
- 3 CMV positive Spenden werden gesperrt
- 4 Spender wird für 1 Jahr gesperrt
- 5 Konserven werden ausgewiesen „CMV DNA nicht nachgewiesen“
- 6 Stammzellen und Granulozytenspenden weiter auf CMV AK

Fazit CMV

- ① MP-NAT ist sensitiv genug um positive Spenden aus allen 3 Gruppen zu detektieren
- ② Neue Qualität, da nun CMV PCR positive Spenden gesperrt werden
- ③ Doppeltarget Strategie (Leukozytendepletion + PCR) oder (PCR + AK)

Sicherheit der Blutprodukte - 10 Fakten

- 1 Restrisiko HIV-1 1: 4,3 Millionen
- 2 Restrisiko HCV 1: 10,9 Millionen (fast Nullrisiko)
- 3 Restrisiko HBV 1: 360.000
- 4 Neue Pathogene: Chikungunya Virus zur Zeit kein Risiko
- 5 Neue Pathogene: West Nil Virus, Rückstellung der Spender für 28 Tage
- 6 Neue Pathogene: HEV, hohe Inzidenz aber auch hohes nutritives Risiko
- 7 Neue Pathogene: Zika Virus, geringes Risiko für Blutprodukte
- 8 Bakterien: Risiko gegenüber klassische Viren Faktor 10-100 höher
- 9 Bakterien: Teiltastung der TKs 48h nach Blutentnahme
- 10 Bakterien: Inaktivierung ist eine Alternative zur Testung, jedoch noch sehr kostenintensiv

Danksagung

- Prof. Dr. E. Seifried
- Prof. Dr. M. Schmidt
- Prof. Dr. H. Schrezenmeier
- Dr. K. Hourfar
- Dr. B. Rüster
- Dr. A. Karl
- Dr. K. Gubbe
- Dr. U. Mayr-Wohlfart

