



RKI-Ratgeber Infektionskrankheiten - Merkblätter für Ärzte

Die Herausgabe dieser Reihe durch das Robert Koch-Institut erfolgt auf der Grundlage des § 4 IfSG. Praktisch bedeutsame Angaben zu wichtigen Infektionskrankheiten sollen aktuell und konzentriert der Orientierung dienen. Die Beiträge werden in Zusammenarbeit mit den Nationalen Referenzzentren, Konsiliarlaboratorien und – soweit seine Aufgabenfelder betroffen sind – dem Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV) sowie weiteren Experten erarbeitet. Die Publikation erfolgt im Epidemiologischen Bulletin und im Internet (<http://www.rki.de>). Eine Aktualisierung erfolgt nach den Erfordernissen, aktualisierte Fassungen ersetzen die älteren.

Hepatitis B

(aktualisierte Fassung vom August 2002, Erstveröffentlichung August 2000)

Erreger

HBV ist ein kleines, umhülltes DNA-Virus, das zur Familie der Hepadnaviridae gehört. Das Genom besteht aus einer zirkulären teilweise doppelsträngigen DNA, die über ein RNA-Intermediat mit Hilfe einer Reversen Transkriptase synthetisiert wird. Die Virushülle besteht aus einer Lipidhülle mit dem Hepatitis-B-Oberflächenantigen (Hepatitis B surface antigen, HBsAg), das für den serologischen Nachweis einer akuten bzw. persistierend-chronischen Infektion von Bedeutung ist. Die Hülle umschließt das Viruskapsid, das aus dem Core-Antigen (HBc) aufgebaut ist. HBe ist eine sezernierte Form des HBc im Serum.

Es sind sieben verschiedene Genotypen (A–G) und acht HBsAg-Subtypen bekannt, deren Verbreitung in verschiedenen geographischen Regionen unterschiedlich ist. Die Feindifferenzierung mit molekularen bzw. serologischen Methoden kann für die Aufdeckung von Infektionswegen bzw. -ursachen von großem Nutzen sein. Das Virus verfügt über eine für ein umhülltes Virus vergleichsweise hohe Stabilität gegenüber Umwelteinflüssen sowie über eine hohe Resistenz gegen Desinfektionsmittel. Schutz- und Hygienemaßnahmen müssen dem Rechnung tragen.

Vorkommen

Die Hepatitis B ist eine der häufigsten Infektionskrankheiten überhaupt. Weltweit haben nach Angaben der WHO etwa 2 Milliarden Menschen eine HBV-Infektion durchgemacht und 5 bis 7 % der Weltbevölkerung, das sind ca. 350 Millionen Menschen, sind chronisch mit HBV infiziert.

Nach wie vor ist eine sehr hohe Zahl von neu Infizierten zu verzeichnen, obwohl seit Anfang der 80er Jahre für die Hepatitis B ein Impfstoff mit hoher Wirksamkeit und guter Verträglichkeit zur Verfügung steht. Die erhebliche gesundheitspolitische Bedeutung der Hepatitis B ergibt sich in erster Linie aus den Folgen einer chronischen Infektion, insbesondere der Entwicklung einer Leberzirrhose und des Leberzellkarzinoms. Pro Jahr wird mit bis zu einer Million Todesfällen durch HBV-bedingte Leberzirrhose und Leberzellkarzinom gerechnet.

In Europa beobachtet man eine ausgeprägte regionale Verbreitung. Zwischen <0,1 % der Bevölkerung in Nordwesteuropa (Skandinavien, Vereinigtes Königreich) und bis zu 8 % der Bevölkerung in Osteuropa/Südeuropa sind chronisch mit Hepatitis-B-Virus infiziert.

In der Bundesrepublik Deutschland ist bei 6 % der Gesamtbevölkerung anti-HBc als Merkmal einer durchgemachten HBV-Infektion nachweisbar. Davon sind 0,6 % (95 % Vertrauensbereich 0,3 – 0,8 %) chronische HBsAg-Träger. Dies entspricht 250 000 bis

650.000 Personen. Auf Grund der Impfung der jüngeren Alterskohorten wird die Durchseuchung voraussichtlich innerhalb der nächsten 10-20 Jahre deutlich zurückgehen.

Reservoir

Das Reservoir für Hepatitis-B-Viren bilden insbesondere chronisch HBV-Infizierte (HBsAg-Positive). Vor allem symptomarm oder symptomlos chronisch Infizierte (s. auch klinische Symptomatik) stellen eine Infektionsquelle dar.

Infektionsweg

HBV erreicht insbesondere im Blut eine hohe Konzentration bis zu 10^{11} Viruspartikel/ml Plasma bzw. Serum und über 10^8 /ml infektiöse Einheiten. Das bedeutet, dass bereits kleinste Mengen Blut das Virus übertragen, wenn es –auch über kleinste –Verletzungen der Haut oder Schleimhaut in den Körper gelangt. Es ist aber auch in Speichel, Tränenflüssigkeit, Sperma, Vaginalsekret, Menstrualblut und Colostrum enthalten, wenngleich in wesentlich geringeren Konzentrationen.

In den westlichen Industriestaaten gilt die Hepatitis B in erster Linie als Erkrankung von Personen mit bestimmtem Risikoverhalten (z. B. i.v. Drogenabhängige, homosexuell aktive Männer, Prostituierte; siehe auch STIKO-Empfehlungen). Aber auch in der „Normalbevölkerung“ kommt es jährlich zu einer erheblichen Zahl von Infektionen, hauptsächlich durch sexuelle Übertragung. In Deutschland, einem Land mit mäßig hoher Prävalenz, ist gegenwärtig die sexuelle Übertragung der wichtigste Infektionsweg. Schätzungen zufolge hat die sexuelle Übertragung hierzulande einen Anteil von 60 bis 70 % bei den Neuinfektionen. Hierfür spricht auch die Altersverteilung der akut Erkrankten, da ein Großteil der akuten Hepatitis-B-Fälle in der Gruppe der jungen Erwachsenen beobachtet wird.

Bei männlichen Homosexuellen findet sich eine erhöhte Inzidenz. In den 80er Jahren ging die Zahl der Neuerkrankungen bei Homosexuellen jedoch zurück. Das ist in erster Linie auf Kondomgebrauch als Folge der HIV-Epidemie, aber auch auf die für diese Gruppe besonders empfohlene Hepatitis-B-Impfung zurückzuführen. Von Bedeutung für die HBV-Morbidität werden auch künftig aus Endemiegebieten einreisende Personen sein, ebenso wie Urlaubsreisende, die HBV durch sexuelle Kontakte im Ausland erwerben.

Das Risiko, durch Blut oder Blutprodukte mit HBV infiziert zu werden, war bis Mitte der siebziger Jahre hoch, hat dann aber durch die zunehmend verbesserte Spenderauswahl und insbesondere durch die HBsAg-Testung der Spender stark abgenommen. Heute wird das Restrisiko pro Spende zellulärer Blutkomponenten (Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate) auf 1 : 50 000 bis zu 1 : 200 000 geschätzt. Gerinnungspräparate (Faktor XIII), IX, PPSB) waren mitunter mit HBV kontaminiert, sind auf Grund verbesserter Testungsverfahren (HBV DNA) und streng validierter Inaktivierungsverfahren als absolut sicher zu betrachten. Hinzu kommt, dass aus humanem Ausgangsmaterial hergestellte Arzneimittel seit einigen Jahren zunehmend durch gentechnisch erzeugte Präparate ersetzt werden.

Die Hepatitis B ist – trotz der seit Jahren verfügbaren Schutzimpfung – weiterhin vor der Tuberkulose, der Hepatitis A und C die wichtigste berufsbedingte Infektionskrankheit im Gesundheitswesen. In Bereichen mit der Möglichkeit des direkten Kontaktes zu Blut und Körperflüssigkeiten werden in Abhängigkeit von den Merkmalen und der Dauer der Tätigkeit HBV-Marker bei 15–25 % (und mehr) der ungeimpften Mitarbeiter gefunden. Genaue Angaben zur Gesamtzahl der jährlich berufsbedingt erworbenen Hepatitis-B-Erkrankungen liegen wegen der Bearbeitung durch viele Berufsgenossenschaften z. Z. nicht vor. Bei der

Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienste und Wohlfahrtspflege (BGW), bei der etwa 40 % der im medizinischen Bereich Beschäftigten versichert sind, werden in den letzten Jahren jährlich etwa 250 Verdachtsmeldungen berufsbedingter Hepatitis-B-Erkrankungen erfasst.

Neben Ärzten und Pflegepersonal in Kliniken zählen bestimmte Patientengruppen, beispielsweise von Dialysestationen, zu dem besonders gefährdeten Personenkreis. Obwohl strenge Regeln für die Infektionsverhütung gerade für den medizinischen Bereich vorliegen, sind noch immer Hepatitis-B-Übertragungen bei nicht geimpften Personen von Patient zu Patient, von Patient zu Personal und im Rahmen von Operationen auch von Personal auf Patient zu verzeichnen. HBV-Ausbrüche sind bei immundefizienten Patienten (Transplantation, Onkologie, Dialyse) öfter vorgekommen, da hier die Infizierten eine sehr hohe Virämie bei Fehlen jeglicher klinischer Symptome aufweisen. Hygienefehler bei invasiven Therapien (z.B. Eigenblutinjektionen) werden mitunter in der "Alternativmedizin" begangen. Eine sehr wichtige Gruppe mit Risikoverhalten stellen i.v. Drogenabhängige dar. Für das hohe HBV-Übertragungsrisiko unter Drogenabhängigen ist die i.v. Applikation und dabei in besonderem Maße der Spritzen- und Kanülentausch sowie deren Mehrfachnutzung ohne ausreichende Desinfektion/Sterilisation von ausschlaggebender Bedeutung. Die zu dieser Gruppe gehörenden Personen haben, wie auch die Angehörigen bestimmter Gruppen mit Risikoverhalten, ein erhöhtes Risiko auch für andere übertragbare Krankheiten (Hepatitis C, HIV/AIDS, Tuberkulose). Häufig sind bei diesen Personen gleichzeitig Infektionen mit mehreren Erregern zu verzeichnen. Zu diesen Gruppen mit erhöhtem Risiko zählen auch Straf- und Untersuchungsgefangene, unter denen sich ein erheblicher Anteil i.v. Drogenabhängiger befindet. Infektionsrisiken beruhen in dieser Gruppe im wesentlichen ebenfalls auf Spritzen- und Kanülentausch, aber auch ungeschützte sexuelle Kontakte können eine Rolle spielen.

Andere Übertragungswege, die durch den Kontakt infizierter Körperflüssigkeiten mit Schleimhäuten bzw. Bagatellverletzungen oder anderweitig geschädigter Haut zustande kommen (z. B. in Familien oder in Einrichtungen für Kinder oder Behinderte), sind möglich.

Unklar ist, welche Rolle beispielsweise Tätowierungen, Piercing oder Ohrlochstechen, die in der Regel von nichtmedizinischem Personal durchgeführt werden, bei der HBV-Übertragung zukommt. Bei nicht sachgemäßem Vorgehen besonders unter unhygienischen Verhältnissen stellen sie einen potenziellen Übertragungsweg dar.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt lässt sich der Übertragungsweg anamnestisch bei etwa 30 % aller HBV-Infektionen nicht eindeutig nachvollziehen.

Ein zu beachtender Übertragungsweg des HBV ist nach wie vor die Infektion Neugeborener von HBsAg-positiven Müttern. HBV-infizierte Frauen können die Infektion durch prä- bzw. perinatale Übertragung zu einem hohen Prozentsatz (bei HBeAg-Positivität bis zu 95 % ohne Prophylaxe beim Kind) an ihr Kind weitergeben. Ausgehend von der Häufigkeit der HBV-infizierten Personen in Deutschland (0,3 bis 0,8 %), ist bei einer Zahl von 800.000 Geburten pro Jahr davon auszugehen, dass zwischen 2000 und 6000 Kinder von HBV-infizierten Müttern geboren werden. Dabei sind die Neugeborenen von Müttern aus Endemiegebieten besonders gefährdet (siehe auch „Präventive Maßnahmen“).

Inkubationszeit

Die Zeit bis zur Manifestation der Krankheit kann 40–200 Tage betragen (im Durchschnitt etwa 60–90 Tage), die Dauer ist vor allem von der Erregerdosis abhängig.

Dauer der Ansteckungsfähigkeit

Eine Ansteckungsfähigkeit besteht unabhängig von den Symptomen der Krankheit, solange HBV-DNA, HBsAg oder HBeAg als Merkmale der Virusvermehrung nachweisbar sind. Die Ansteckungsgefahr hängt von der Höhe der Virämie und der Art des Kontaktes ab. Die Gefahr ist kurz vor Ausbruch der Krankheitssymptome am höchsten. Von chronisch infizierten HBV-Trägern kann – unterschiedlich ausgeprägt – jahrelang eine Ansteckungsgefahr ausgehen. Prinzipiell muss jeder HBsAg-Positive als potenziell infektiös angesehen werden.

Klinische Symptomatik

Die HBV-Infektion kann sehr unterschiedlich verlaufen. Für das Verständnis der vielfältigen Verlaufsformen ist es wesentlich, dass die Krankheitssymptome durch die Immunabwehr des Infizierten, nicht durch das Virus selbst, hervorgerufen werden. Bei fehlender oder schwacher Immunabwehr vermehrt sich das Virus sehr stark. Bis zur Entwicklung einer Immunantwort dauert es auch bei Immunkompetenten 1 bis 6 Monate, so dass die höchste Infektiosität einige Wochen vor Krankheitsausbruch besteht. Die HBV-Infektion führt bei Erwachsenen bei ca. einem Drittel der Infizierten zum klinischen Bild einer akuten ikterischen Hepatitis. Bei einem weiteren Drittel der Infizierten sind anikterisch verlaufende Erkrankungen zu erwarten. Ein Drittel der Infektionen verläuft asymptomatisch.

Die Frühphase (Prodromalstadium) der Erkrankungen beginnt mit unspezifischen Symptomen (Appetitlosigkeit, Gelenkschmerzen, Unwohlsein, Übelkeit, Erbrechen und Fieber). Drei bis zehn Tage später beginnt ggf. die ikterische Phase, der Urin verfärbt sich dunkel, ein Ikterus tritt auf. Der Ikterus erreicht seinen Höhepunkt nach ein bis zwei Wochen und blässt dann innerhalb von zwei bis vier Wochen wieder ab. Ein fulminantes Leberversagen tritt in weniger als 1 % der akuten Fälle auf. HBeAg-negative HBV-Varianten sollen gehäuft zu schweren akuten Verläufen führen. Die meisten akuten Hepatitis-B-Erkrankungen bei Erwachsenen (>90 %) heilen vollständig aus und führen zu einer lebenslangen Immunität.

Bei ca. 5 bis 10 % der HBV-infizierten Erwachsenen entwickelt sich eine chronische Verlaufsform. Von einer chronischen Infektion spricht man, wenn HBsAg länger als sechs Monate nach Infektion nachweisbar bleibt. Häufig entwickelt sich eine chronische Infektion, ohne dass eine akute Erkrankung bemerkt wurde. Bei der chronischen Infektion unterscheidet man den asymptomatischen HBsAg-Trägerstatus von der chronischen Hepatitis B.

Der Spontanverlauf der chronischen Hepatitis B ist meist ungünstig. Ohne Therapie entwickelt sich nach fünf Jahren bei etwa 50 % der Patienten eine Zirrhose. Ein kleiner Teil der chronischen B-Hepatitis geht spontan in einen asymptomatischen HBsAg-Trägerstatus über (etwa 2 bis 5 % pro Jahr), der dann auch meist stabil bleibt. In Einzelfällen kann bei asymptomatischen HBsAg-Trägern eine Reaktivierung der HBV-Replikation mit einem entzündlichen Schub eintreten. Besonders kritisch ist die Reaktivierung unter Immunsuppression. Bei Rekonstitution des Immunsystems (z.B. im Rahmen von Stammzell-Transplantationen) kann es dann zur fulminanten Hepatitis kommen. Die chronische HBV-Infektion erhöht das Risiko für die Entwicklung eines Leberzellkarzinoms gegenüber der Normalbevölkerung um den Faktor 100.

Gleichzeitig mit dem Auftreten einer akuten, aber auch bei einer chronischen Hepatitis B kann es zu einer Ko- bzw. Superinfektion mit dem Hepatitis D Virus kommen. Das HDV kann sich als defektes Virus nur dann vermehren, wenn sich HBV ebenfalls vermehrt. In Deutschland sind Infektionen mit HDV selten. Die Übertragung von HDV erfolgt meist parenteral über Blut und Blutprodukte, teilweise auch sexuell.

Eine HDV-Superinfektion eines HBV-Trägers führt zu einer schwerer verlaufenden Lebererkrankung als eine alleinige HBV-Infektion. Die HDV-Superinfektion nimmt bei über 90 % der Infizierten einen chronischen Verlauf. Sie führt zu einer erhöhten Leberzirrhose-Inzidenz und zu einem früheren Auftreten von Leberzellkarzinomen.

Diagnostik

Die Diagnostik einer Hepatitis B-Erkrankung basiert auf dem Vorliegen von klinischen Symptomen, auf der Bestimmung erhöhter Serumwerte von bestimmten Enzymen (z.B. Transaminasen, GPT bzw. ALT) und insbesondere auf den Ergebnissen spezifischer serologischer Methoden. Insgesamt erlaubt der Nachweis bzw. das Fehlen der verschiedenen serologischen Marker die Trennung zwischen einer abgelaufenen Infektion und einer noch bestehenden Infektion.

Für die Diagnose einer akuten HBV-Infektion ist bei entsprechender klinischer Symptomatik in der Regel der Nachweis von Anti-Hepatitis B core-Antigen(HBc)-IgM und HBsAg beweisend; die Abgrenzung von einer chronischen Infektion mit erhöhter Virusaktivität, die ebenfalls Anti-HBc-IgM positiv sein kann, ist allerdings nicht immer möglich.

In den meisten Fällen ist das HBsAg der erste nachweisbare serologische Marker (ca. sechs Wochen nach Exposition). Es ist vor, während und noch einige Zeit nach der klinischen Krankheitsphase im Serum vorhanden. Bei chronischen Infektionen persistiert HBsAg. Es ist somit in der Inkubationszeit bei einer akuten und bei einer chronischen Infektion nachweisbar.

Der direkte Nachweis von HBV-DNA im Serum mittels quantitativer Hybridisierungstests bzw. quantitativer Nukleinsäurenachweisverfahren (NAT) wie z.B. die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) ist ein Marker für die Höhe der Virämie und damit ein Maß für die Infektiosität. HBV-DNA kann bei Patienten mit akuter und chronischer Infektion nachgewiesen werden.

Der Nachweis von HBeAg ist als ein Hinweis auf eine aktive Virusvermehrung mit hoher Virämie zu werten. Die Bedeutung der HBeAg-Bestimmung für die Diagnostik tritt eher in den Hintergrund, da eine zunehmende Zahl von Patienten mit chronischer replikativer Hepatitis B (HBV-DNA positiv) HBeAg-negativ und Anti-HBe-positiv sind. Bei diesen Patienten werden Mutanten im Bereich des Core-Gens repliziert (z. B. sog. HBV-Präcore-Mutante).

Mit Beginn der akuten Hepatitis-B-Symptomatik wird Anti-HBc nachweisbar, wobei die IgM- und IgG-Antikörperanteile je nach Schweregrad verschieden hohe Titer erreichen. Mit Abklingen der Symptome verschwindet Anti-HBc-IgM im Verlauf von Monaten, während Anti-HBc-IgG jahrelang, oft lebenslang, persistiert. Bei Entwicklung einer chronischen Hepatitis B kann Anti-HBc-IgM in mäßig hohen Konzentrationen nachweisbar bleiben, Anti-HBc-IgG bleibt immer hoch positiv. Bei Ausheilung verschwindet erst HBeAg, dann HBsAg und es erscheinen mit einigen Wochen Verzögerung die entsprechenden Antikörper anti-HBe und anti-HBs. Auch bei Ausheilung verbleiben meistens HBV-Genome in der Leber, die bei Immunsuppression reaktivieren können.

Therapie

Die **akute Hepatitis B** stellt nach gegenwärtigem Kenntnisstand keine Indikation für eine antivirale Therapie dar. In der akuten Phase werden Bettruhe sowie eine kohlenhydratreiche und fettarme Kost von den Patienten als angenehm empfunden. Spezielle Diäten haben jedoch keinen Einfluss auf den Krankheitsverlauf. Eine Krankenhausbehandlung ist bei leichteren Krankheitsbildern nicht zwingend erforderlich, bei schwereren Verläufen jedoch empfehlenswert.

Interferon- α (IFN- α) war lange Zeit das einzige in Deutschland zugelassene Medikament, das nachgewiesenermaßen einen anhaltend günstigen Effekt auf den Verlauf der **chronischen Hepatitis B** hat. Unter einer Dosierung von 3 x 5 - 10 Mio. Einheiten IFN- α pro Woche subkutan über einen Zeitraum von vier bis sechs Monaten kann eine anhaltende Remission, das heißt Serokonversion von HBeAg zu Anti-HBe mit Fehlen einer quantitativ nachweisbaren Virusreplikation (HBV-DNA - Nachweis mittels Hybridisierungstest oder quantitativer PCR-Analyse negativ) und Übergang in einen sogenannten asymptomatischen HBsAg-Trägerstatus bei 30 bis 50 % der behandelten Patienten erreicht werden. Unter diesen Respondern kommt es im weiteren Verlauf in etwa 10 bis 15 % der Fälle zu einer Serokonversion von HBsAg zu Anti-HBs und damit zu einer Ausheilung der chronischen Hepatitis-B-Virus-Infektion. Rückfälle nach Therapieende bei eingetretener HBeAg-Serokonversion sind mit etwa 10 % eher selten. Die Langzeitergebnisse der Interferon-Therapie bei Patienten mit HBeAg-negativer, anti-HBe-positiver chronischer Hepatitis B (Präcore-Mutante) sind weniger günstig. Diese Patienten sprechen initial zwar ähnlich gut auf die IFN- α -Therapie an, wie Patienten mit HBeAg-positiver chronischer Hepatitis B. Nach Therapieende kommt es jedoch häufiger zu einem Rückfall. Von der Konsensuskonferenz wurde daher bei dieser Patientengruppe eine 1-jährige IFN- α -Therapiedauer empfohlen (siehe auch Konsensusbericht in Z Gastroenterol 1997; 35: 971-986). Die therapeutische Wirksamkeit der neuen pegylierten Interferone bei chronischer Hepatitis B wird derzeit in klinischen Studien überprüft.

Bei über der Hälfte der mit Interferon behandelten Patienten treten Nebenwirkungen auf, die sich meist auf grippeähnliche Symptome wie Fieber und Müdigkeit beschränken. Beobachtet wurden aber auch starker Gewichtsverlust und Haarausfall. Eine vorbestehende Thrombopenie kann sich unter Interferongabe verstärken. Durch die IFN-Therapie können auch Autoimmunphänomene oder Depressionen induziert werden. Kontraindikationen für eine IFN-Therapie sind eine fortgeschrittene Leberzirrhose, schlechte Compliance, Alkohol- oder Drogenabusus, psychiatrische oder Autoimmunerkrankungen, eine schwere koronare Herzkrankheit, ein zerebrales Anfallsleiden sowie eine ausgeprägte Leuko- oder Thrombopenie sowie ein funktionierendes Nierentransplantat.

Ein wesentlicher Fortschritt in der Therapie der chronischen Hepatitis B stellt die Einführung neuerer Nukleosidanaloga der zweiten Generation, das Famciclovir und insbesondere das Lamivudin (3'-Thiacytidine), dar. Beide Substanzen können oral verabreicht werden und sind auch bei langer Therapiedauer gut verträglich.

Lamivudin ist als Zeffix® in einer Dosierung 100 mg/Tag p.o. in Deutschland für die Therapie der chronischen Hepatitis B zugelassen. Famciclovir (bisher nicht für HBV zugelassen) wird in einer Dosierung von 3 x 500 mg pro Tag p.o. als Reservemedikament eingesetzt (wesentlich höherer Preis!). Beide Substanzen führen in einem hohen Prozentsatz zu einer deutlichen Hemmung der Virusreplikation, wobei Lamivudin die weitaus potentere Substanz darstellt (initiale HBV-DNA-Negativierung > 90%). In den ersten Studien wurde Lamivudin über kurze

Zeit appliziert. Nach Absetzen kam es bei allen Patienten zu einem Relapse mit Anstieg der HBV-DNA auf prätherapeutische Level. Es wurden daher Studien zur Langzeitbehandlung mit Lamivudin und zur Kombinationstherapie mit IFNa initiiert. Die Ergebnisse der Studien zeigen, dass nach kontinuierlicher Lamivudin-Therapie eine anhaltende HBV-DNA Negativierung mit anti-HBe-Serokonversion und Befundbesserung in der Leberhistologie in ca. 20-30% eintreten kann. Die Ergebnisse der Lamivudin-Monotherapie sind demnach vergleichbar mit einer Interferon-Monotherapie bzw. Interferon-Lamivudin-Kombinationstherapie. Lamivudin wird daher zunehmend als „first-line“ Medikament in der Therapie der chronischen Hepatitis B eingesetzt und hat das Interferon bei bestimmten Konstellation/Verlaufsformen der chronischen Hepatitis B abgelöst. Ein Problem stellt die Resistenzentwicklung des HBV durch Mutationen im Polymerase-Gen unter Dauertherapie mit Nukleosidanaloga dar. Nach 4-jähriger Lamivudin-Therapie liegt die Resistenzentwicklung bei > 60%. Neue Nukleosidanaloga mit antiviraler Wirkung auch bei Lamivudinresistenz befinden sich zur Zeit in klinischer Prüfung (z.B. Adefovir, Entecavir).

Bei fulminantem Leberversagen besteht meist die Indikation einer Lebertransplantation.

Bei dekompensierter Zirrhose sollte die Indikation auf Lebertransplantation geprüft werden. In dieser Situation kann außerdem eine antivirale Therapie mit Lamivudin indiziert sein.

Nach Lebertransplantation von HBV-Infizierten kommt es regelhaft zu einer HBV-Infektion des Transplantats, die meist einen schweren Verlauf zeigt. Durch die prophylaktische und lebenslange Gabe von Hepatitis-B-Immunglobulin, heute in der Regel in Kombination mit Lamivudin, kann die Reinfektion meist verhindert werden.

Präventiv- und Bekämpfungsmaßnahmen

1. Präventive Maßnahmen

Die gegenwärtige Prävalenz und Mortalität der chronischen Hepatitis B resultieren vorwiegend aus früher erworbenen Infektionen. Da es für einen Großteil der Patienten auch heute noch auf Dauer keine wirkungsvolle Therapie gibt, ist es besonders wichtig, eine Infektion zu verhindern. Eine gezielte Prophylaxe der Hepatitis B ist nur durch die aktive Immunisierung effektiv möglich.

Seit 1981 steht ein Impfstoff zur Verfügung; in Deutschland wurde 1982 mit der Schutzimpfung gegen Hepatitis B bei bestimmten Personen mit erhöhtem HBV-Infektionsrisiko (z. B. medizinisches Personal) begonnen.

Da eine nur auf bestimmte Personengruppen beschränkte Impfstrategie nur einen Teil (ca. 30 %) aller Hepatitis-B-gefährdeten Personen erfassen kann, kam es ab 1992 zu einer Änderung der Impfempfehlungen durch die WHO. Die Impfempfehlungen der STIKO beinhalten seit Oktober 1995 neben den Impfungen für Gruppen mit erhöhtem Infektionsrisiko eine Hepatitis-B-Grundimmunisierung im Säuglings- und Kleinkindalter und das Nachholen der Grundimmunisierung bis dato noch ungeimpfter Jugendlicher möglichst vor der Pubertät, spätestens aber bis zum 18. Lebensjahr. Eine Hepatitis-B-Impfung schützt auch vor einer Hepatitis-D-Infektion.

Der durch eine Grundimmunisierung erreichte Schutz garantiert möglicherweise keine lebenslange Immunität. Boosterungen, in Abhängigkeit vom Antikörpertiter (Anti-HBs) und dem bestehenden Infektionsrisiko, sind deshalb für spezielle Personengruppen ggf. notwendig. Die gegenwärtigen wissenschaftlichen

Erkenntnisse sprechen allerdings für ein sehr lang anhaltendes immunologisches Gedächtnis, auch nach Rückgang der Antikörper.

Eine postexpositionelle Prophylaxe von nichtimmunen Personen – beispielsweise nach Nadelstichverletzung – mit Impfstoff bzw. gleichzeitig mit Impfstoff und Immunglobulinpräparaten sollte möglichst unmittelbar nach dem Expositionseignis erfolgen. Das Vorgehen wird in den jeweils aktuellen Impfempfehlungen der STIKO am RKI beschrieben (im Internet unter www.rki.de).

Unabhängig von dem Ziel einer möglichst vollständigen Schutzimpfung der nachwachsenden Generationen sowie aller definierten Gruppen mit erhöhtem Infektionsrisiko muss auch der Expositionsprophylaxe weiterhin eine hohe Priorität bei den Präventionsmaßnahmen eingeräumt werden.

Besondere Aufmerksamkeit muss der Gruppe der i.v. Drogenabhängigen gelten. Bemühungen, das gemeinsame Benutzen von Nadeln und Spritzen unter i.v. Drogenabhängigen zu verhindern, sollten intensiviert werden. Ebenso sollte der Kondomgebrauch bei wechselnden Partnern auch wegen HBV weiter propagiert werden.

Eine wichtige präventive Aufgabe ist die Verhinderung einer perinatalen Übertragung bzw. einer Infektion im frühen Kindesalter. Durch HBsAg-Screening der Schwangeren (laut Mutterschaftsrichtlinie) und eine HB-Simultanprophylaxe (aktive und passive Immunisierung) unmittelbar nach der Geburt können 90 % der Infektionen bei Neugeborenen verhindert werden.

Medizinisches Personal sollte, entsprechend den Empfehlungen der „Richtlinie für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention“, Anlage zu Ziffer 5.1 „Anforderungen der Hygiene an die Infektionsprävention bei übertragbaren Krankheiten“ Vorsorge für eine Vermeidung der HBV-Übertragung bei der Behandlung und Pflege von Patienten treffen.

Alle Beschäftigten im Gesundheitswesen, bei denen HBV am Arbeitsplatz vorkommen kann, sollten eine erfolgreiche HBV-Impfung nachweisen. Als erfolgreich gilt eine Immunisierung, wenn 4-8 Wochen nach der dritten Impfung ein Anti-HBs-Wert von 100 IU/l oder höher erreicht wurde. Diese Personen sind für wenigstens 10 Jahre geschützt. Fällt die Anti-HBs-Bestimmung niedriger aus, sollte eine weitere Impfung durchgeführt werden und erneut eine Testung vorgenommen werden.

Invasive Tätigkeiten, bei denen eine Verletzungsgefahr für den Arzt besteht (z.B. bei Operationen in beengtem Operationsfeld, bei unterbrochener Sichtkontrolle, bei Operationen mit langer Dauer, bei Operationen, bei denen mit den Fingern in der Nähe scharfer/spitzer Instrumente gearbeitet wird, bei Operationen mit manueller Führung bzw. Tasten der Nadel oder beim Verschließen einer Sternotomie) sollten nur von Personen durchgeführt werden, die nachweislich eine Immunität gegen Hepatitis-B-Virus besitzen, entweder als Folge einer ausgeheilten Infektion oder nach erfolgreicher Hepatitis-B-Schutzimpfung (siehe auch „Empfehlungen zur Verhütung der Übertragung von Hepatitis-B-Virus durch infiziertes Personal im Gesundheitsdienst“. Epid. Bull. 1999, Nr. 30, S. 221-223).

Generell sollte zu Beginn einer chirurgischen Ausbildung geklärt sein, dass der angehende Arzt kein HBV Träger ist (HBsAg, HBeAg und/oder HBV DNA negativ) und gegen Hepatitis B immun ist.

Bei möglichem Kontakt zu virushaltigen Körperflüssigkeiten müssen Schutzhandschuhe getragen werden. Mundschutz und Schutzbrille sind zu benutzen, wenn virushaltige Aerosole entstehen können. Scharfe oder spitze Gegenstände, die mit Blut oder anderen Körperflüssigkeiten in Berührung gekommen sind, sind sicher zu entsorgen.

Chronische HBV-Träger in nichtmedizinischen Berufen, die ebenfalls Tätigkeiten mit Verletzungsgefahr durchführen (Maniküre, Pediküre, Tätowierungen) müssen in gleicher Weise wie medizinisches Personal die Regeln der Infektionsprävention beachten und sich regelmäßig durch Fachkräfte darin schulen lassen.

Eine effektive Desinfektion ist ein weiterer wesentlicher Bestandteil einer Prävention. Die einfachste Methode, um HBV zu inaktivieren, ist das Erhitzen auf $> 80\text{ °C}$ für mindestens 10 Minuten. Daher sind zur Desinfektion von Instrumenten möglichst thermische Verfahren anzuwenden (siehe auch Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene).

Für die Desinfektion von Oberflächen sind Mittel auf der Wirkstoffbasis Aktivchlor, Peroxyverbindungen bzw. Aldehyde einzusetzen.

Zur Händedesinfektion sollten hautverträgliche Mittel auf der Wirkstoffbasis Alkohole bzw. Aktivchlor verwendet werden. Auf eine genügend lange Einwirkungszeit ist zu achten.

Ausführliche Informationen über geeignete Mittel und Verfahren zur Inaktivierung von Viren können der „Liste der vom Robert Koch-Institut geprüften und anerkannten Desinfektionsmittel und –verfahren“ (im Internet unter www.rki.de) entnommen werden.

Information und Aufklärung der Bevölkerung sollten weiter darauf ausgerichtet sein, Personen mit wechselnden Sexualpartnern auf den Nutzen des Gebrauchs von Kondomen hinzuweisen und i.v. Drogenabhängigen die großen Gefahren des gemeinsamen Benutzens von Nadeln und Spritzen bewusst zu machen.

2. Maßnahmen für Patienten und Kontaktpersonen

HBV-Infizierte sollten sich stets so verhalten, dass andere Personen nicht gefährdet werden. Das Übertragungsrisiko innerhalb der Familie oder im Freundeskreis kann bei Einhaltung allgemein üblicher häuslicher Hygiene selbst dann als gering eingeschätzt werden, wenn eine hohe Virämie vorliegt. Das gemeinsame Benutzen von z. B. Nagelscheren, Zahnbürsten oder Rasierapparaten sollte unterbleiben. Unbedingt ist das Eindringen von Blut einer infizierten Person in die Blutbahn oder das Gewebe einer anderen Person zu vermeiden. Familienangehörige und Partner HBsAg-positiver Personen sollten unbedingt geimpft und der Impferfolg sollte überprüft werden.

HBV-Träger dürfen Gemeinschaftseinrichtungen besuchen bzw. ihrer Tätigkeit in diesen nachgehen. Bei HBV-infizierten Kindern mit ungewöhnlich aggressivem Verhalten, mit Blutungen oder akuten, generalisierten Dermatitis muss eine individuelle Entscheidung durch das Gesundheitsamt getroffen werden. Eltern und Betreuer sollten über ein bekanntes Infektionsrisiko informiert und auf die Wichtigkeit der Impfung besonders hingewiesen werden.

In der Pflege der Patienten sind die angeführten Hygienemaßnahmen zu gewährleisten.

Es muss vermieden werden, dass das Blut von HBV-infizierten Personen, z. B. bei Verletzungen von Haut oder Schleimhäuten, in die Blutbahn oder das Gewebe einer anderen Person gelangt.

Bei Verdacht auf eine Übertragung des Hepatitis-B-Virus durch Blutkontakte oder Verletzungen, z. B. Kanülenstichverletzungen, sollte bei Nichtimmunen möglichst

rasch eine postexpositionelle Prophylaxe mittels simultaner Gabe von Hepatitis-B-Immunglobulin und Hepatitis-B-Impfstoff erfolgen (s. a. *Epid. Bull.* 1/2000).

Bei Neufeststellung eines HBV-Trägerstatus bei medizinischem Personal (z. B. Chirurgen) muss in jedem Einzelfall geprüft werden, inwieweit bei in Frage kommenden Patienten/innen Rückverfolgungsuntersuchungen (look back) einzuleiten sind, um HBV-Übertragungen zu erkennen. Über eine bekannt gewordene nosokomiale HBV-Infektion sollte das zuständige Gesundheitsamt informiert werden.

Alle HBV-Träger müssen über die von ihnen ausgehenden Infektionsgefahren angemessen aufgeklärt und zu den heutigen Möglichkeiten einer antiviralen Behandlung der chronischen HBV-Infektion beraten werden.

3. Maßnahmen bei Ausbrüchen

Ausbrüche von Hepatitis-B-Erkrankungen erfordern die sofortige Intervention des zuständigen Gesundheitsamtes. Dazu gehört die schnellstmögliche Ermittlung der Ursachen, damit entsprechende Maßnahmen zur Verhinderung der weiteren Verbreitung eingeleitet werden können.

Meldepflicht

Nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG) ist laut § 6 Abs. 1 der feststellende Arzt verpflichtet, den Krankheitsverdacht, die Erkrankung sowie den Tod an akuter Virushepatitis an das zuständige Gesundheitsamt zu melden. Entsprechend § 7 IfSG sind Leiter von Untersuchungsstellen (Laboratorien) verpflichtet, den direkten oder indirekten Nachweis des Hepatitis-B-Virus zu melden, soweit dieser auf eine akute Infektion hinweist.

Virusträgern kann von der zuständigen Behörde die Ausübung bestimmter beruflicher Tätigkeiten ganz oder teilweise untersagt werden (§ 31 IfSG).

Falldefinition für Gesundheitsämter

Hepatitis B-Virus (HBV - akute Virushepatitis B)

Klinisches Bild:

Klinisches Bild vereinbar mit akuter Hepatitis, charakterisiert durch akuten/subakuten Krankheitsbeginn mit Ikterus oder erhöhten Serumtransaminasen.

Labordiagnostischer Nachweis:

Positiver Befund mit mindestens einer der nachfolgend aufgeführten Methoden: HBs-Antigen-Nachweis (z. B. ELISA) bestätigt durch Zusatztest (z. B. HBsAg-NT), HBc-IgM-Antikörper-Nachweis (z. B. ELISA), Nukleinsäure-Nachweis (z. B. PCR).

Über zuständige Landesbehörde an das RKI zu übermittelnde Infektion/Erkrankung

Klinisch-epidemiologisch bestätigte Erkrankung:

Entfällt

Klinisch und durch labordiagnostischen Nachweis bestätigte Erkrankung:

Klinisches Bild vereinbar mit akuter Hepatitis und labordiagnostischer Nachweis, soweit eine chronische Infektion mit dem Hepatitis B-Virus ausgeschlossen ist.

Durch labordiagnostischen Nachweis bestätigte asymptomatische Infektion:

Labordiagnostischer Nachweis bei fehlendem klinischen Bild, soweit eine chronische Infektion mit dem Hepatitis B-Virus ausgeschlossen ist.

Nur durch labordiagnostischen Nachweis bestätigte Infektion:

Labordiagnostischer Nachweis vorhanden, Angaben zum klinischen Bild nicht ermittelbar, soweit eine chronische Infektion mit dem Hepatitis B-Virus ausgeschlossen ist.

Anmerkung:

Vom Gesundheitsamt wird der Krankheitsverdacht, definiert als klinisches Bild vereinbar mit akuter Hepatitis bei ausstehendem labordiagnostischen Nachweis (Inkubationszeit ca. 45-180 Tage), erfasst. Dieser ist jedoch darüber hinaus nicht übermittlungspflichtig.

Beratungsangebot

► Konsiliarlaboratorium für HBV und HDV

Institut für Medizinische Virologie der Universität Gießen
Frankfurter Str. 107, 35392 Gießen
Leitung: Herr Prof. Dr. W. Gerlich
Tel.: 06 41 . 9 94 12– 01/–00, Fax: 06 41 . 9 94 12 – 09
E-Mail: Wolfram.H.Gerlich@viro.med.uni-giessen.de

► Beratung unter arbeitsmedizinischen Aspekten

Bergische Universität – Gesamthochschule Wuppertal
Lehrstuhl für Arbeitsphysiologie, Arbeitsmedizin, Infektionsschutz
Leitung: Herr Prof. Dr. Dr. F. Hofmann
Gaußstr. 20, 42097 Wuppertal
Tel.: 02 02 . 4 39 20 69, Fax: 02 02 . 4 39 20 68
E-Mail: fhofmann@uni-wuppertal.de

Ausgewählte Informationsquellen:

1. Tropenmedizin in Klinik und Praxis: 164 Tabellen/hrsg. von W. Lang und T. Löscher. Mit Beitr. von M. Alexander. – 3., völlig neu bearb. und erw. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 2000, S. 400–406
2. Harrison innere Medizin: Anthony S. Fauci (ed.) et al. (Hrsg. der 14. dt. Ausg. W.E. Berdel) – McGraw-Hill, London, Frankfurt am Main 1999, S. 1974–1992
3. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (ed.): Principles and Practice of Infectious Diseases. Churchill Livingstone Inc, New York, 1995, S. 1406–1439
4. Chin J (ed.): Control of Communicable Diseases Manual. American Public Health Association 2000, S. 243-251
5. RKI: Jahresbericht 1999 ›Virushepatitiden‹. Epid Bull 28/2000: 223–227
6. RKI/DVV: Empfehlungen zur Verhütung der Übertragung von Hepatitis-B-Virus durch infiziertes Personal im Gesundheitsdienst. Epid Bull 30/99: 222–223
7. RKI: Empfohlene Maßnahmen zur Hepatitis-B-Prophylaxe nach Kanülenstichverletzung oder anderen Blutkontakten. Epid Bull 1/2000: 1–2
8. RKI: Impfempfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut/Stand: Juli 2002. Epid Bull 28/2002
9. Empfehlungen für die Wiederzulassung in Schulen und sonstigen Gemeinschaftseinrichtungen. Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 2001; 44:8, 830-843. Springer-Verlag 2000 (im Internet unter www.rki.de)
10. Falldefinitionen des Robert Koch-Instituts zur Übermittlung von Erkrankungs- oder Todesfällen und Nachweisen von Krankheitserregern. Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 2000; 43:845-869. Springer-Verlag 2000 (im Internet unter www.rki.de)
11. Thierfelder W, Meisel H, Schreier E, Dortsch R: Die Prävalenz von Antikörpern gegen Hepatitis-A-, Hepatitis-B- und Hepatitis-C-Viren in der deutschen Bevölkerung. Gesundheitswesen 1999; 61 Sonderheft 2, S. 110–S114
12. Hofmann F, Jilg W (Hrsg.): Nosokomiale Übertragung von HBV, HCV und HIV: Gefährdung durch infiziertes Personal/1. Wuppertaler Kolloquium ›Arbeit und Infektionsschutz‹. ecomed, Landsberg 1998
13. Hofmann F (Hrsg.): Infektiologie. Ecomed, Landsberg 1992 (Loseblattwerk)
14. Czeschinski P: Die Virushepatitiden: Infektionsgefährdung in Beruf und Umwelt. DUV, Wiesbaden 1998

15. Kann M, Gerlich WH: Hepatitis B. In: Collier L et al. (eds.). Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections. Vol. 1, Virology 745–773. Arnold, London 1998

Hinweise zur Reihe ›Ratgeber Infektionskrankheiten‹ bitten wir an das RKI, Zentrum für Infektionsepidemiologie (über Tel.: 0 18 88 / 754–3312, Frau Dr. Laude; Fax: 0 18 88 /754–35 33) oder an die Redaktion des *Epidemiologischen Bulletins* zu richten.