



## RKI-Ratgeber Infektionskrankheiten - Merkblätter für Ärzte

Die Herausgabe dieser Reihe durch das Robert Koch-Institut erfolgt auf der Grundlage des § 4 Infektionsschutzgesetz (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 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 2004; Erstveröffentlichung im *Epidemiologischen Bulletin* 33/2000.

### Erreger

Das Hepatitis-B-Virus (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 dem lipidhaltigen Hepatitis-B-Oberflächenantigen (Hepatitis B surface antigen, HBsAg), das für den serologischen Nachweis einer akuten bzw. chronischen Infektion von Bedeutung ist. Die Hülle umschließt das Viruskapsid, das aus dem Core-Antigen (HBcAg) aufgebaut ist.

Es sind acht verschiedene Genotypen (A–H) 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 gegenüber Desinfektionsmitteln. 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, also 300 bis 420 Millionen Menschen, sind chronisch mit HBV infiziert.

Nach wie vor ist eine 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 chronischer Infektionen, insbesondere der Entwicklung einer Leberzirrhose bzw. eines Leberzellkarzinoms. Pro Jahr wird weltweit mit bis zu einer Million Todesfällen infolge von HBV-bedingten Leberzirrhosen oder Leberzellkarzinomen gerechnet.

In **Europa** beobachtet man ausgeprägte Unterschiede in der regionalen Verbreitung. Zwischen < 0,1 % der Bevölkerung in Nordwesteuropa (Skandinavien, Vereinigtes Königreich) und bis zu 8 % der Bevölkerung in Ost- bzw. Südeuropa sind chronisch mit dem Hepatitis-B-Virus infiziert.

In der Bundesrepublik Deutschland ist bei ca. 7 % der Gesamtbevölkerung anti-HBc als Merkmal einer durchgemachten HBV-Infektion nachweisbar. 0,6 % (95 % Vertrauensbereich 0,4 bis 0,8 %) sind chronische HBsAg-Träger. Dies entspricht 300.000 bis 650.000



Personen. Auf Grund der Impfung der jüngeren Alterskohorten wird die Verbreitung von Hepatitis B voraussichtlich innerhalb der nächsten 10 bis 20 Jahre deutlich zurückgehen.

Seit Einführung des IfSG im Jahre 2001 wurden in Deutschland 2.371 Fälle für das Jahr 2001, 1.425 Fälle für das Jahr 2002 und 1.304 Fälle für das Jahr 2003 gemäß der Referenzdefinition übermittelt.

## Reservoir

Das Reservoir für Hepatitis-B-Viren bilden insbesondere chronisch HBV-infizierte Personen (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  $10^8$  Viruspartikel /ml infektiöse Einheiten. Das bedeutet, dass bereits kleinste Mengen Blut das Virus übertragen können, wenn es über – auch geringfügige – Verletzungen der Haut oder Schleimhaut in den Körper gelangt. Es ist zudem in Speichel, Tränenflüssigkeit, Sperma, Vaginalsekret, Menstrualblut und Colostrum enthalten, wenngleich in wesentlich geringeren Konzentrationen.

Schätzungen zufolge hat die **sexuelle Übertragung** hierzulande einen Anteil von 60 bis 70% an den Neuinfektionen. Hierfür spricht die Altersverteilung der akut Erkrankten: Ein Großteil der akuten Hepatitis-B-Fälle wird in der Gruppe der jungen Erwachsenen beobachtet. Darüber hinaus ergab die Analyse der Risikofaktoren, dass sexuelle Expositionen an erster Stelle genannt wurden. In den westlichen Industriestaaten gelten darüber hinaus Angehörige bestimmter Risikogruppen als besonders gefährdet (z. B. i.v. Drogengebraucher, homosexuell aktive Männer, Prostituierte; s. a. STIKO-Empfehlungen). Von Bedeutung für die HBV-Morbidität werden auch künftig aus Hochprävalenz-Ländern einreisende Personen sein, ebenso wie Urlaubsreisende, die HBV durch sexuelle Kontakte im Ausland erworben haben.

Das Risiko, bei der Übertragung von **Blut oder Blutprodukten** mit HBV infiziert zu werden, war bis zur Einführung der HBsAg-Testung aller Blutspenden Anfang der siebziger Jahre hoch, hat dann aber durch die zunehmend verbesserte Spenderauswahl und insbesondere durch die immer spezifischere HBsAg-Testung der Spender stark abgenommen. Heute wird das Restrisiko, dass eine unerkannt infektiöse Spende geleistet wird, auf 1 : 250 000 bis zu 1 : 500 000 geschätzt. Plasmaderivate, insbesondere Faktor XIII, IX oder PPSB konnten bis zur Einführung sicherer Inaktivierungsverfahren und der Testung der Plasmapools auf HBV-DNA mit HBV kontaminiert sein. Heute sind sie als virussicher zu betrachten.

Die Hepatitis B ist – trotz der seit Jahren verfügbaren Schutzimpfung – wie die Tuberkulose, Hepatitis A und C eine wichtige berufsbedingte Infektionskrankheit im Gesundheitswesen. In Bereichen mit der Möglichkeit des direkten Kontaktes zu Blut und Körperflüssigkeiten wurden in Abhängigkeit von den Merkmalen und der Dauer der Tätigkeit HBV-Marker bei 15 bis 25 % (und mehr) der ungeimpften Mitarbeiter festgestellt. Genaue Angaben zur Gesamtzahl der jährlich berufsbedingt erworbenen Hepatitis-B-Erkrankungen liegen wegen der Bearbeitung durch verschiedene gesetzliche Unfallversicherer z. Z. nicht vor. Bei der Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienste und Wohlfahrtspflege (BGW), bei der etwa 40 % der im medizinischen Bereich Beschäftigten versichert sind, wurden in den vergangenen Jahren jährlich mehr als 100 Verdachtsmeldungen berufsbedingter Hepatitis-B-Erkrankungen bearbeitet.



Neben Ärzten und Pflegepersonal in Kliniken zählen bestimmte Patientengruppen, beispielsweise Dialysepflichtige, 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 kamen bei immundefizienten Patienten (Transplantation, Onkologie, Dialyse) häufiger vor, da die Infizierten eine sehr hohe Virämie bei Fehlen von klinischen Symptomen aufweisen können. Hygienefehler bei invasiven Therapien (z.B. Eigenblutinjektionen) werden mitunter in der "Alternativmedizin" begangen.

Eine sehr wichtige Gruppe mit Risikoverhalten stellen i.v. Drogengebraucher dar. Für das hohe HBV-Übertragungsrisiko unter Drogengebern ist in besonderem Maße der Spritzen- und Kanülentausch, deren Mehrfachnutzung sowie gemeinsame Nutzung anderen Zubehörs ohne ausreichende Desinfektion/Sterilisation von ausschlaggebender Bedeutung. Die zu dieser Gruppe gehörenden Personen weisen, wie die Angehörigen bestimmter Gruppen mit Risikoverhalten, auch ein erhöhtes Risiko für andere übertragbare Krankheiten (Hepatitis C, HIV/AIDS, Tuberkulose) auf. Häufig liegen bei diesen Personen gleichzeitig Infektionen mit mehreren Erregern vor. Zu Gruppen mit erhöhtem Risiko zählen auch Straf- und Untersuchungsgefangene, unter denen sich ein erheblicher Anteil von i.v. Drogengebern 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 mehr als einem Drittel 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 %) an ihr Kind weitergeben, sofern das Neugeborene keine Prophylaxe, bestehend aus aktiver und passiver Impfung, erhält.

Ausgehend von der Häufigkeit der HBV-infizierten Personen in Deutschland (0,4 bis 0,8 %), ist bei einer Zahl von 750.000 Geburten pro Jahr davon auszugehen, dass zwischen 3.000 und 6.000 Kinder von HBV-infizierten Müttern geboren werden. Dabei sind die Neugeborenen von Müttern aus Ländern mit hoher Prävalenz besonders gefährdet (s. a. unten: 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 vom Ausmaß der Virämie und der Art des Kontaktes ab. 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 eine hohe Infektiosität i.d.R. 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 **akuten Hepatitis B** beginnt mit unspezifischen Symptomen (Appetitlosigkeit, Gelenkschmerzen, Unwohlsein, Übelkeit, Erbrechen und Fieber). Drei bis 10 Tage später beginnt ggf. die ikterische Phase, der Urin verfärbt sich dunkel, ein Ikterus tritt auf. Dieser erreicht seinen Höhepunkt nach 1 bis 2 Wochen und blässt dann innerhalb von 2 bis 4 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 6 Monate nach Infektion nachweisbar bleibt. Häufig entwickelt sich eine chronische Infektion, ohne dass eine akute Erkrankung bemerkt wurde.

Eine chronische Hepatitis B geht in aller Regel mit dem Vorhandensein des HBs-Ag einher, in seltenen Fällen allerdings findet sich eine chronische Hepatitis B ohne Vorhandensein des HBs-Ag. Infolge einer chronischen Hepatitis B können eine Leberzirrhose oder ein Leberzellkarzinom entstehen. Bei HBe-Ag-Positiven wird das Risiko einer Leberzirrhose auf 8 bis 10 % pro Jahr, bei HBe-Negativen auf 2 bis 5,5 % pro Jahr geschätzt. Die chronische HBV-Infektion erhöht das Risiko für die Entwicklung eines Leberzellkarzinoms gegenüber der Normalbevölkerung um den Faktor 100. Besteht eine Zirrhose, so beträgt das Risiko eines Leberzellkarzinoms 2 bis 7 % pro Jahr, während dieses ohne zugrundeliegende Zirrhose wesentlich seltener auftritt (0,1 bis 0,6 % pro Jahr).

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.

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, insbesondere durch i.v. Drogengebrauch, 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 bestimmter Enzyme (z.B. Transaminasen, GPT bzw. ALT und GOT bzw. AST) 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. 6 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. HBV-Präcore- oder Core-Promoter-Mutanten).

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 reaktiviert werden können.

## Therapie

Die **akute Hepatitis B** stellt in der Regel keine Indikation für eine antivirale Therapie dar. Lediglich bei einem Abfall des Quick-Wertes unter 35 % im Rahmen einer fulminanten Hepatitis ist eine Therapie mit Lamivudin angezeigt. 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- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) 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 dreimal 9 bis 10 Mio. Einheiten IFN- $\alpha$  pro Woche subkutan über einen Zeitraum von 4 bis 6 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- $\alpha$ -Therapie an wie Patienten mit HBeAg-positiver chronischer Hepatitis B. Nach Therapieende kommt es jedoch häufiger zu einem Rückfall. Die Therapiedauer sollte mindestens ein Jahr betragen. 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. Seltener wurden auch starker Gewichtsverlust und Haarausfall beobachtet. Eine vorbestehende Thrombozytopenie 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 Nukleosid- bzw. Nukleotidanaloga, insbesondere des Lamivudin (3'Thiacytidine) und Adefovir, dar. Beide Substanzen können oral verabreicht werden und sind auch bei langer Therapiedauer gut verträglich. Neue Nukleosidanaloga mit antiviraler Wirkung auch bei Lamivudinresistenz befinden sich zur Zeit in klinischer Prüfung (z. B. Tenovir, Entecavir und Emtricitabine).

Bei fulminantem Leberversagen besteht meist die Indikation einer Lebertransplantation.



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

Nach Lebertransplantation von HBV-Infizierten kommt es ohne prophylaktische Therapie regelhaft zu einer HBV-Infektion des Transplantats, die meist einen schweren Verlauf zeigt. Durch die prophylaktische Gabe von Hepatitis-B-Immunglobulin 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 im Sinne einer Heilung gibt, ist es besonders wichtig, eine Infektion zu verhindern. Eine gezielte Prophylaxe der Hepatitis B ist nur durch die **aktive Immunisierung** effektiv möglich.

In Deutschland wurde 1982 mit der Schutzimpfung gegen Hepatitis B bei bestimmten Personen mit erhöhtem HBV-Infektionsrisiko (z. B. medizinisches Personal) begonnen.

Da eine ausschließlich 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 dahin noch ungeimpfter Kinder und Jugendlicher möglichst vor der Pubertät, spätestens aber bis zum 18. Lebensjahr. Eine Hepatitis-B-Impfung schützt auch vor einer Hepatitis-D-Virus-Infektion.

Der durch eine Grundimmunisierung erreichte Schutz garantiert möglicherweise keine lebenslange Immunität. Boosterungen – in Abhängigkeit vom primär erreichten Antikörpertiter (Anti-HBs) und dem bestehenden Infektionsrisiko – sind deshalb für spezielle Personengruppen empfohlen. Die gegenwärtigen wissenschaftlichen Erkenntnisse sprechen allerdings für ein sehr lang anhaltendes immunologisches Gedächtnis, auch nach Abfall der Antikörperkonzentration unter den Schwellenwert (10 IE/l).

Eine postexpositionelle Prophylaxe bei nichtimmunen Personen – beispielsweise nach Nadelstichverletzung – mit Impfstoff und spezifischem Hyperimmunglobulin sollte möglichst unmittelbar nach dem Expositionseignis erfolgen. Das Vorgehen wird in den jeweils aktuellen Impfempfehlungen der STIKO am RKI beschrieben ([www.rki.de](http://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. Drogengebraucher gelten. Bemühungen, das gemeinsame Benutzen von Nadeln und Spritzen unter i.v. Drogengebern 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) für die Neugeborenen von chronisch infizierten Frauen unmittelbar nach der Geburt können mehr als 90 % der Infektionen bei Neugeborenen verhindert werden.

Die Sicherheit von Blutprodukten hinsichtlich HBV wird durch die sorgfältige Spenderauswahl nach den Kriterien, die in den von der Bundesärztekammer und dem Paul-Ehrlich-Institut aufgestellten Richtlinien festgelegt werden, und der obligaten Testung jeder Spende auf HbsAg gewährleistet.

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 bis 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 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<sup>13</sup> (s. a. „Empfehlungen zur Verhütung der Übertragung von Hepatitis-B-Virus durch infiziertes Personal im Gesundheitsdienst“, *Epid. Bull.* 1999; 30: 221–223).

Generell sollte angestrebt werden, medizinisches Personal, das in der unmittelbaren Krankenversorgung tätig ist, frühzeitig zu testen, damit HBV-Träger identifiziert werden können und so vermieden wird, dass der Beruf u.U. nicht in vollem Umfang ausgeübt werden kann. Zudem sollte eine Hepatitis-B-Impfung bei Hepatitis B-gefährdeten Personen im Gesundheitsdienst bereits in der Ausbildung bzw. im Studium durchgeführt werden. 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 sicherste Methode, um HBV zu inaktivieren, ist das Erhitzen (Einwirken feuchter Wärme) auf > 90 °C für mindestens 5 Minuten. Daher sind zur Desinfektion von Instrumenten möglichst thermische Verfahren anzuwenden (s. a. Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene unter: <http://www.rki.de/GESUND/HYGIENE/ANFORDHYGMED.PDF>)





Für die Desinfektion von Oberflächen sind Mittel mit nachgewiesener „begrenzt viruzider“ Wirksamkeit (nur gegen behüllte Viren wirksam)

(<http://www.rki.de/GESUND/HYGIENE/HYGIENE.HTM>),

z. B. auf der Wirkstoffbasis Aktivchlor, Perverbindungen bzw. Aldehyde, einzusetzen.

Zur Händedesinfektion sollten als Arzneimittel zugelassene Mittel mit nachgewiesener „begrenzt viruzider“ Wirksamkeit (s. o.), z. B. auf der Wirkstoffbasis Alkohol 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“ (<http://www.rki.de/GESUND/DESINF/DESINFLI.HTM>) 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. Drogengebern 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 sein 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 Dermatitiden 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.

Bei 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**

Dem Gesundheitsamt wird gemäß § 6 Abs. 1 Nr. 1 Buchst. e IfSG der Krankheitsverdacht, die Erkrankung sowie der Tod an akuter Virushepatitis sowie gemäß § 7 Abs. 1 Nr. 20 IfSG der direkte oder indirekte Nachweis von Hepatitis-B-Virus, soweit er auf eine akute Infektion hinweist, namentlich gemeldet. Darüber hinaus stellt das Gesundheitsamt gemäß § 25 Abs. 1 IfSG ggf. eigene Ermittlungen an.

#### **Falldefinition für Gesundheitsämter**

Die vom RKI für Hepatitis B verfasste Falldefinition für Gesundheitsämter kann im Internet unter: [http://www.rki.de/INFEKT/IFSG/IFSG\\_FALLDEF.HTM](http://www.rki.de/INFEKT/IFSG/IFSG_FALLDEF.HTM)

eingesehen werden.

Den Gesundheitsämtern liegen die Falldefinitionen des RKI als Broschüre vor. Diese kann durch Einsendung eines mit 2,20 Euro frankierten und rückadressierten DIN A4 Umschlags an folgende Adresse kostenfrei bestellt werden: Robert Koch-Institut, Abt. für Infektionsepidemiologie, Fachgebiet Surveillance, Seestr. 10, 13353 Berlin, Stichwort "Falldefinitionen".

#### **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](mailto:Wolfram.H.Gerlich@viro.med.uni-giessen.de)

##### **► Beratung zu arbeitsmedizinischen Aspekten**

Bergische Universität 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](mailto: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. Harrisons Innere Medizin: Dt. Ausg. der 15. Auflage/ in Zusammenarbeit mit der Charité. Herausgeber der Dt. Ausgabe: Manfred Dietel et al. – Berlin; Leiben: ABW, Wissenschaftlicher Verlag 2003, S. 1.891–1.908 u. 1.915–1.926
3. Chin J (ed.): Control of Communicable Diseases Manual. American Public Health Association 2000, S. 243–251
4. RKI/DVV: Empfehlungen zur Verhütung der Übertragung von Hepatitis-B-Virus durch infiziertes Personal im Gesundheitsdienst. [Epid Bull 1999; 30: 222–223](#)
5. RKI: Empfohlene Maßnahmen zur Hepatitis-B-Prophylaxe nach Kanülenstichverletzung oder anderen Blutkontakten. [Epid Bull 2000; 1: 1–2](#)
6. RKI: Impfeempfehlungen der Ständigen Impfkommision ([STIKO](#)) am Robert Koch-Institut/Stand: Juli 2004. [Epid Bull 2004; 30: 2–250](#)
7. Empfehlungen für die Wiederzulassung in Schulen und sonstigen Gemeinschaftseinrichtungen. Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 2001; 44: 830–843. Springer-Verlag 2000 (im Internet unter [www.rki.de](http://www.rki.de))
8. Falldefinitionen des Robert Koch-Instituts zur Übermittlung von Erkrankungs- oder Todesfällen und Nachweisen von Krankheitserregern. Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 2004; 47: 165–206. Springer-Verlag 2004 (im Internet unter [www.rki.de](http://www.rki.de))
9. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2003. Robert Koch-Institut, Berlin, 2004
10. Thierfelder W, Meisel H, Schreier E, Dortschy 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
11. 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
12. Czeschinski P: Die Virushepatitiden: Infektionsgefährdung in Beruf und Umwelt. DUV, Wiesbaden 1998
13. Roß RS, Roggendorf M (Hrsg.): Übertragungsrisiko von HBV, HCV und HIV durch infiziertes medizinisches Personal. Pabst Science Publishers, Lengerich 2004
14. Gerlich WH: Hepatitis B und C-Übertragungsgefahr auf Patienten durch infiziertes medizinisches Personal. Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 2004; 47: 369–378
15. Kann M, Gerlich WH: Hepatitis B. In: Collier L et al. (eds.). Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections. Vol. 1, Virology, S. 745–773. Arnold, London 1998
16. Gerlich WH, Schaefer S. Hepadnaviren: Hepatitis-B-Virus. In: Doerr HW, Gerlich WH (Hrsg.). Medizinische Virologie, S. 191–210. Thieme, Stuttgart 2002
17. Mertens T, Haller O, Klenk H-D, (Hrsg.): Diagnostik und Therapie von Viruskrankheiten. Leitlinien der Gesellschaft für Virologie. Urban & Fischer, München – Jena 2004