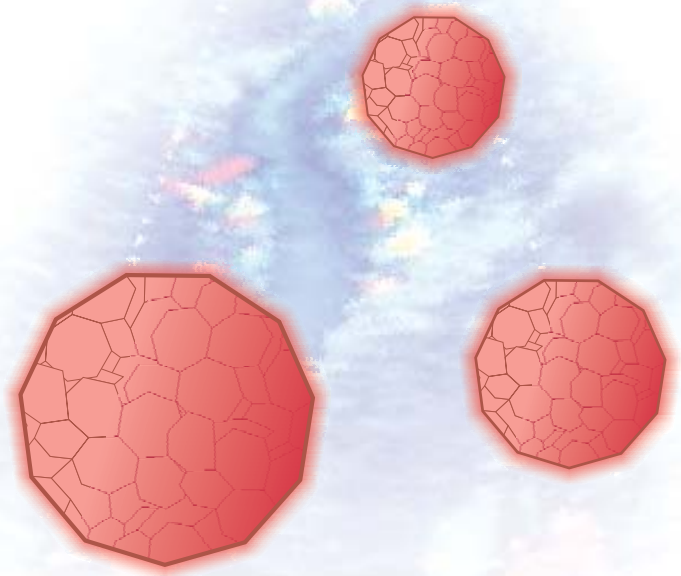
Handbuch Hepatitis C: Diagnostik, Verlauf, Therapie

3. Auflage

Prof. Dr. Michael P. Manns
Priv.-Doz. Dr. Heiner Wedemeyer
Dr. Johannes Wiegand

unter Mitarbeit von
Priv.-Doz. Dr. Matthias J. Bahr, Prof. Dr. Klaus Böker,
Dr. Kersten Borchert, Dr. Sandra Ciesek,
Dr. Markus Cornberg, Dipl. Psych. Sandra Feyerabend,
Priv.-Doz. Dr. Peer Flemming, Prof. Dr. Tim Greten,
Dr. Elmar Jäckel, Prof. Dr. A. Stefan Kubicka,
Dr. Anne Kubitschke, Dr. Ingmar Mederacke,
Prof. Dr. Thomas Pietschmann, Dr. Andrej Potthoff,
Dr. Verena Schlaphoff, Prof. Dr. Christian P. Straßburg,
Priv.-Doz. Dr. Frank Tacke, Prof. Dr. Hans L. Tillmann,
Prof. Dr. Christian Trautwein, Prof. Dr. Karin Weißenborn,
Bianka Wiebner



UNI-MED

Handbuch Hepatitis C: Diagnostik, Verlauf, Therapie

UNI-MED

UNI-MED Verlag AG
Bremen - London - Boston

Manns, Michael P.:
Handbuch Hepatitis C: Diagnostik, Verlauf, Therapie/Michael P. Manns, Heiner Wedemeyer und Johannes Wiegand
3. Auflage - Bremen: UNI-MED, 2009 (UNI-MED SCIENCE)
ISBN 978-3-8374-6099-5

© 2003, 2009 by UNI-MED Verlag AG, D-28323 Bremen,
International Medical Publishers (London, Boston)
Internet: www.uni-med.de, e-mail: info@uni-med.de

Printed in Europe

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Alle dadurch begründeten Rechte, insbesondere des Nachdrucks, der Entnahme von Abbildungen, der Übersetzung sowie der Wiedergabe auf photomechanischem oder ähnlichem Weg bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten.

Die Erkenntnisse der Medizin unterliegen einem ständigen Wandel durch Forschung und klinische Erfahrungen. Die Autoren dieses Werkes haben große Sorgfalt darauf verwendet, daß die gemachten Angaben dem derzeitigen Wissensstand entsprechen. Das entbindet den Benutzer aber nicht von der Verpflichtung, seine Diagnostik und Therapie in eigener Verantwortung zu bestimmen.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, daß es sich um einen freien Warennamen handele.

UNI-MED. Die beste Medizin.

In der Reihe UNI-MED SCIENCE werden aktuelle Forschungsergebnisse zur Diagnostik und Therapie wichtiger Erkrankungen "state of the art" dargestellt. Die Publikationen zeichnen sich durch höchste wissenschaftliche Kompetenz und anspruchsvolle Präsentation aus. Die Autoren sind Meinungsbildner auf ihren Fachgebieten.

Vorwort und Danksagung

Die Hepatitis-C-Virusinfektion betrifft in Deutschland 400-500.000 Menschen, weltweit wird von etwa 170 Millionen Infizierten ausgegangen. Seit der Identifizierung des Hepatitis-C-Virus im Jahre 1988 ist es gelungen, Therapien zu entwickeln, die bei mehr als der Hälfte der im Rahmen von kontrollierten Studien behandelten Patienten zu einer dauerhaften Ausheilung der Infektion führen. Diese erfreuliche und für Virusinfektionen des Menschen einmalige Entwicklung war nur durch gemeinsame Anstrengungen von Grundlagenwissenschaften, klinischer Forschung und pharmazeutischer Industrie möglich. Aktuell steht nun die Einführung neuer Substanzen bevor, die zu der Hoffnung Anlass geben, dass die Ansprechraten weiter verbessert werden und mittelfristig möglicherweise fast alle Patienten erfolgreich therapiert werden können.

Dennoch sind noch viele Fragen offen und nach wie vor versterben täglich zahlreiche Patienten an den Folgen einer Hepatitis C. Die Behandlung der Hepatitis-C-Infektion orientiert sich zwar an klar festgelegten Therapieschemata, muss aber letztlich immer individuell unter Berücksichtigung individueller Faktoren erfolgen. Den neuen Entwicklungen zur Therapieindividualisierung tragen wir in dieser 3. Auflage des Handbuches Rechnung. Außerdem berücksichtigen wir die neuen Empfehlungen der im Herbst 2009 erscheinenden aktualisierten Leitlinie zur Behandlung der Hepatitis C.

Dieses Buch soll sowohl über den aktuellen Stand der Grundlagenwissenschaften und klinischen Forschung im Bereich Hepatitis C einen Überblick geben als auch ein praktischer Ratgeber für Ärzte und Studenten sein. Es werden neben Molekularbiologie des Hepatitis-C-Virus und Immunpathogenese die Bereiche Epidemiologie, Diagnostik, Therapie von Standard- und Problempatienten, hepatozelluläres Karzinom, Organtransplantation und neue therapeutische Entwicklungen behandelt. Darüber hinaus versuchen wir aber auch Fragen des Alltags zu beantworten und wichtige psychologische und soziale Aspekte einer HCV-Infektion zu berücksichtigen.

Das Buch ist ein Gemeinschaftswerk von aktuellen und ehemaligen Mitarbeitern der Abteilung Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie der Medizinischen Hochschule Hannover. Die enge Zusammenarbeit mit anderen Abteilungen der Hochschule und der intensive Austausch mit Kooperationspartnern im Kompetenznetz Hepatitis haben es möglich gemacht. Wir möchten uns bei allen oftmals stark belasteten und klinisch tätigen Kollegen bedanken, die zu dem Buch beigetragen haben. Weiterhin gilt unser Dank den ehemaligen Mitgliedern unserer Abteilung, die an den ersten Ausgaben des Handbuchs mitgearbeitet und das Konzept des Buches entscheidend geprägt haben. Die aktuelle 3. Ausgabe ist primär von Dr. Johannes Wiegand inhaltlich und editorisch betreut worden, sein unermüdlicher Einsatz hat dieses Buch erst möglich gemacht und ihm gebührt daher ein besonderer Dank. Ohne die Mitarbeit und das Verständnis der vielen Patienten wäre es jedoch nicht möglich gewesen, eigene Erfahrungen zu sammeln, Studien durchzuführen und somit zu der enormen Verbesserung der therapeutischen Möglichkeiten beizutragen.

Hannover und Leipzig, im Juli 2009 *Michael P. Manns, Heiner Wedemeyer und Johannes Wiegand*

Autoren

Herausgeber

Prof. Dr. med. Michael P. Manns
Abt. Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover

Kap. 7., 8., 9., 15.

Priv.-Doz. Dr. med. Heiner Wedemeyer
Abt. Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover

Kap. 3.-5., 7.-9., 13.-15., 17.

Dr. med. Johannes Wiegand
Universität Leipzig
Klinik für Gastroenterologie und Rheumatologie
Liebigstr. 20
04103 Leipzig

Kap. 7., 17.

unter Mitarbeit von

Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover

Abt. Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

Dr. med. Sandra Ciesek
Kap. 2.

Dr. med. Markus Cornberg
Kap. 4., 8., 9., 17.

Prof. Dr. med. Tim Greten
Kap. 10.

Dr. med. Elmar Jäckel
Kap. 7.

Prof. Dr. med. A. Stefan Kubicka
Kap. 10.

Dr. med. Ingmar Mederacke
Kap. 15.

Dr. med. Andrej Potthoff
Kap. 4., 8., 9., 16.

Dr. rer. nat. Verena Schlaphoff
Kap. 3.

Prof. Dr. med. Christian P. Straßburg
Kap. 4.

Klinik für Neurologie

Prof. Dr. med. Karin Weißenborn
Kap. 4.

Deutsche Leberstiftung

Bianka Wiebner
Kap. 14.

sowie

Priv.-Doz. Dr. med. Matthias J. Bahr
Medizinische Klinik
Sana Kliniken Lübeck GmbH
Kronsforder Allee 71-73
23560 Lübeck
Kap. 11.

Prof. Dr. Klaus Böker
Hepatologische Praxis Hannover
Rundestr. 10
30161 Hannover
Kap. 11.

Dr. med. Kersten Borchert
Universitätsklinikum Rostock AöR
Abteilung Hämatologie und Onkologie
Ernst-Heydemann-Straße 6
18057 Rostock
Kap. 16.

Dipl. Psych. Sandra Feyerabend
Zentrum für HIV und Hepatogastroenterologie
Grafenberger Allee 128a
40237 Düsseldorf

Kap. 17.

Priv.-Doz. Dr. med. Peer Flemming
Pathologisches Institut Celle
Wittingerstraße 14
29223 Celle

Kap. 6.

Dr. med. Anne Kubitschke
Marienhospital Osnabrück
Akademisches Lehrkrankenhaus der Medizinischen Hochschule Hannover
Klinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin
Bischofstraße 1
49074 Osnabrück

Kap. 13.

Prof. Dr. med. Thomas Pietschmann
TWINCORE GmbH
Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung
Abteilung Experimentelle Virologie
Feodor Lynen Straße 7
30625 Hannover

Kap. 2.

Priv.-Doz. Dr. med. Frank Tacke
Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen
Medizinische Klinik III
Pauwelsstraße 30
52074 Aachen

Kap. 1.

Prof. Dr. med. Hans L. Tillmann
Duke Clinical Research Institute
Duke University Medical Center
2400 Pratt Street
Durham, NC, 27707
USA

Kap. 5., 9., 12.

Prof. Dr. med. Christian Trautwein
Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen
Medizinische Klinik III
Pauwelsstraße 30
52074 Aachen
Kap. 1.

Inhaltsverzeichnis

1. Epidemiologie 13
1.1. Prävalenz ... 13
1.2. HCV-Genotypen ... 13
1.3. Übertragungswege ... 15
1.4. Literatur ... 18

2. Molekularbiologie des Hepatitis-C-Virus 21
2.1. HCV-Genomstruktur ... 21
2.2. HCV-Struktur- und Nicht-Struktur-Proteine ... 21
2.3. HCV-Lebenszyklus ... 24
2.4. Literatur ... 26

3. Immunpathogenese der Hepatitis-C-Infektion 29
3.1. Rolle des zellulären Immunsystems in der HCV-Infektion ... 29
3.2. Die humorale Immunantwort ... 34
3.3. Molekulare und genetische Einflüsse ... 34
3.4. Zusammenfassung ... 36
3.5. Literatur ... 36

4. Natürlicher Verlauf der Hepatitis und extrahepatische Manifestationen 40
4.1. Natürlicher Verlauf ... 40
4.2. Symptome der Leberentzündung ... 44
4.3. Extrahepatische Manifestationen ... 44
4.4. Lebensqualität ... 46
4.5. Müdigkeit und ZNS: Hepatitis C als "neurologische Erkrankung"? ... 47
4.6. Zusammenfassung ... 49
4.7. Literatur ... 49

5. Diagnostik der Virus-Hepatitis C 52
5.1. Serologische Diagnostik der Hepatitis C ... 52
5.2. Molekularbiologische Diagnostik der Hepatitis C ... 53
5.3. Klinisch-chemische Parameter ... 55
5.4. Bildgebende Diagnostik ... 56
5.5. Diagnostischer Algorithmus ... 58
5.6. Literatur ... 59

6. Histopathologie der Hepatitis C 61
6.1. Stellenwert der Histopathologie in Diagnose und Verlaufskontrolle der Hepatitis C ... 61
6.2. Grading und Staging ... 61
6.3. Aus der Histologie erhältliche Zusatzinformationen/Differentialdiagnosen ... 64
6.4. Literatur ... 69

7. Therapie der akuten Hepatitis C 71

7.1. Literatur ... 76

8. Therapie der chronischen Hepatitis C 78

8.1. Grundprinzipien ... 78
8.2. Zugelassene Medikation zur Behandlung der chronischen Hepatitis C ... 79
8.3. Individualisierung und Optimierung der Standardtherapie ... 80
8.4. Indikationen und Kontraindikationen für die Therapie der chronischen Hepatitis C ... 83
8.5. Überwachung einer Interferon-α-basierten Therapie ... 87
8.6. Literatur ... 90

9. Problempatienten: Verlauf und Therapie 94

9.1. Primäre Therapieversager ... 94
9.2. Patienten mit Leberzirrhose ... 96
9.2.1. Literatur ... 97
9.3. HBV/HCV-Koinfektionen ... 98
9.3.1. Literatur ... 100
9.4. Kinder und Jugendliche ... 101
9.4.1. Literatur ... 102
9.5. Patienten mit dauerhaft normalen Transaminasen ... 103
9.5.1. Literatur ... 105
9.6. HIV/HCV-Koinfektion ... 106
9.6.1. Perinatale Transmission ... 107
9.6.2. Klinischer Verlauf ... 107
9.6.3. Therapie der Hepatitis C bei HIV/HCV-Koinfizierten ... 109
9.6.4. Lebertransplantation HIV/HCV-koinfizierter Patienten ... 110
9.6.5. Einfluss der Koinfektion mit GB-Virus C für HIV-positive Personen unter Berücksichtigung von Interferon-Therapie ... 111
9.6.6. Hepatitis-Impfung bei HIV/HCV-Koinfektion ... 111
9.6.7. Literatur ... 111
9.7. Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ... 112
9.8. Therapie von Hepatitis-C-Patienten unter Substitutionstherapie ... 113
9.8.1. Literatur ... 114

10. HCV-induziertes hepatozelluläres Karzinom 116

10.1. Epidemiologie und Ätiologie ... 116
10.2. Symptomatik und Diagnose ... 118
10.3. Prognose und Klassifikation des HCC ... 119
10.4. Therapie des HCC ... 121
10.5. Vorsorge und Prophylaxe ... 123
10.6. Literatur ... 124

11. Lebertransplantation bei Hepatitis C 126

11.1. Bedeutung der Hepatitis C für die Lebertransplantation ... 126
11.2. Gesetzliche Grundlagen, Indikation und Meldung zur Lebertransplantation ... 126
11.3. Natürlicher Verlauf der Hepatitis C nach Lebertransplantation ... 127

11.4. Determinanten des Verlaufs der Hepatitis C nach Lebertransplantation. 129
11.5. Prophylaxe der HCV-Reinfektion nach Lebertransplantation. 131
11.6. Therapie der rekurrenten Hepatitis C nach Lebertransplantation 132
11.7. Retransplantation bei einem Rezidiv der chronischen Hepatitis C. 134
11.8. Zusammenfassung 134
11.9. Literatur 134

12. Hepatitis C und Transplantation 139
12.1. Post-Transplant-Diabetes 139
12.2. Herztransplantation 139
12.3. Knochenmarktransplantation 140
12.4. Nierentransplantation 140
12.5. Gewebetransplantation. 141
12.6. Prophylaxe einer Hepatitis nach Organtransplantation. 142
12.7. Behandlung einer Virushepatitis nach Organtransplantation 142
12.8. Kann die Transplantation HCV-positiver Organe verantwortet werden?. 142
12.9. Literatur 143

13. Der angemessene Umgang mit Hepatitis-C-Patienten - psychologische und soziale Aspekte der Hepatitis C 145
13.1. Der Umgang des Arztes und des medizinischen Hilfspersonals mit Hepatitis-C-Patienten . 145
13.2. Was ist im Falle einer Nadelstichverletzung zu tun? 146
13.3. Aufbau einer stabilen Arzt-Patienten-Beziehung - Erwartungen des Patienten an die Therapie 148
13.4. Dinge, die Hepatitis-C-Patienten selbst tun können 149
13.5. Literatur 150

14. Deutsche Leberstiftung - Konzept für die Nachhaltigkeit 152
14.1. Ausgangspunkt: das Kompetenznetz Hepatitis 152
14.2. Sicherung des Erfolgs: die Deutsche Leberstiftung 152

15. Ausblick: Neue therapeutische Optionen und Impfstoffentwicklung 156
15.1. Hemmung der Aufnahme des Hepatitis-C-Virus in die Zelle 156
15.2. Inhibition viraler RNA 156
15.3. Inhibition viraler Enzyme. 157
15.4. Modulation der Immunantwort 162
15.5. Impfstoffentwicklung 163
15.6. Weitere Substanzen 165
15.7. Literatur 165

16. Hepatitis C und Ernährung 169
16.1. Spielt die Ernährung bei chronischer Hepatitis eine Rolle? . . . 169
16.2. Einfluss von HCV auf den Ernährungsstatus . . . 169
16.3. Ernährungsempfehlungen bei chronischer Hepatitis C . . . 169
16.4. Literatur . . . 173

17. Antworten zu häufig gestellten Fragen - Praktische Hinweise für Ärzte und Betroffene 175
17.1. Literatur . . . 179

Index 180

1. Epidemiologie

1.1. Prävalenz

Angaben der WHO gehen von 130-170 Millionen Menschen aus, die weltweit chronisch mit dem Hepatitis-C-Virus infiziert sind. Dies entspricht etwa 3 % der Weltbevölkerung. In Europa wird von 5 Millionen, in den USA von etwa 4 Millionen chronischen HCV-Trägern ausgegangen [3, 47, 49].

In Europa gibt es ein Nord-Süd-Gefälle. Während in den nördlichen Ländern etwa 0,5 % der Bevölkerung chronische Träger sind, liegt diese Zahl im Mittelmeerraum bei etwa 2 %. Für die Bundesrepublik Deutschland wird derzeit von einer Prävalenz der chronischen HCV-Infektion von etwa 400.000 bis 500.000 Trägern ausgegangen, dies entspricht 0,4-0,7 % der Bevölkerung [25, 31]. Jährlich werden in Deutschland zwischen 6.000-9.000 Hepatitis-C-Fälle an das Robert-Koch-Institut neu gemeldet, diese Zahlen sind in den letzten Jahren tendenziell leicht rückläufig [31]. Regional finden sich die höchsten Inzidenzen in großstädtischen Ballungsräumen sowie in West- und Süddeutschland, wohingegen aus Ost- und Norddeutschland niedrigere Inzidenzen gemeldet werden und vermutlich eine geringere Prävalenz vorliegt [31, 48].

In den USA liegt die Rate der chronischen HCV-Träger bei etwa 1-2 %. Es sind mehr Männer als Frauen infiziert. Außerdem liegt die Infektionsrate bei Schwarzen (3,2 %) und Einwohnern spanischer Herkunft (2,1 %) höher als bei Weißen (1,5 %). Zusätzlich korreliert das Infektionsrisiko mit dem sozio-ökonomischen Status [47, 49].

In den übrigen Regionen der Welt schwanken die Zahlen über die Prävalenz der HCV-Infektion erheblich (☞ Abb. 1.1). Während Japan ähnliche Daten (1-1,5 %) wie die USA und Europa aufweist, liegt in vielen Regionen die Prävalenz zwischen 2 und 3 %. Deutlich höhere Prävalenzen sind für die Gebiete der früheren Sowjetunion anzunehmen; in einem Screening-Programm in zwei New Yorker Stadtteilen waren 28 % der untersuchten asymptomatischen Migranten aus der früheren Sowjetunion HCV-seropositiv [4]. Ein besonders hoher Prozentsatz wird auch aus Ägypten und Zentralafrika berichtet (20 %) [47]. Eine besondere Risikogruppe stellen somit Migranten aus Ländern mit hoher oder unbekannter HCV-Prävalenz dar. In einer aktuellen Erhebung an 10.326 bislang unbehandelten HCV-Infizierten in Deutschland hatten ca. 35 % der Infizierten einen Migrationshintergrund, wobei Russland-stämmige Patienten den größten Anteil ausmachten [14].

1.2. HCV-Genotypen

Die genetische Sequenz des HCV ist sehr variabel, weil das virale Polymerase-Enzym keine Übertragungsfehler in der Replikation korrigieren kann und somit häufig Mutationen auftreten. Man unterscheidet virale Quasispezies, die sich in infizierten Patienten mit der Zeit entwickeln und noch eine Sequenzhomologie von mehr als 95 % aufweisen, und virale Genotypen, die sich in der Evolution des Virus aufgespaltet haben und nur eine Homologie von weniger als 80 % untereinander besitzen [38]. Aufgrund der Variabilität des HCV-Genoms kann berechnet werden, vor welcher Zeit sich die einzelnen Genotypen voneinander abgespalten haben. Aktuelle Berechnungen gehen davon aus, dass sich die Genotypen vor etwa 1.000-2.000 Jahren ausgebildet haben. Hingegen liegt die Aufspaltung innerhalb der einzelnen Genotypen wesentlich kürzer zurück. Wahrscheinlich ist die Ursprungssequenz des HCV-Genotyps 1b auf ein Genom zurückzuführen, das vor etwa 80 Jahren entstanden ist. Noch kürzer - etwa 50 Jahre - scheint die Entstehung des HCV-Genotyps 1a und 3a zurückzuliegen, während der HCV-Genotyp 2c mit etwa 150-200 Jahren ein relativ altes Genom ist. Die schnelle Entwicklung und Verbreitung der HCV- Genotypen in den letzten 100 Jahren korreliert mit der Veränderung in der Mobilität und der medizinischen Entwicklung. Interessant ist aber auch die Entwicklung der viralen Quasispezies abhängig vom Wirtsorganismus. Langzeitbeobachtungen einer Gruppe von Frauen, die vor mehr als 20 Jahren mit einem seltenen Virusstamm in Irland durch kontaminierte anti-D-Immunglobuline infiziert worden sind, legen nahe, dass sowohl Mutationen zur Veränderung bekannter immunologisch relevanter Epitope bei entsprechendem HLA-Typ ("Escape-Mutanten") als auch Mutationen in Richtung konservierter Konsensus-Sequen-

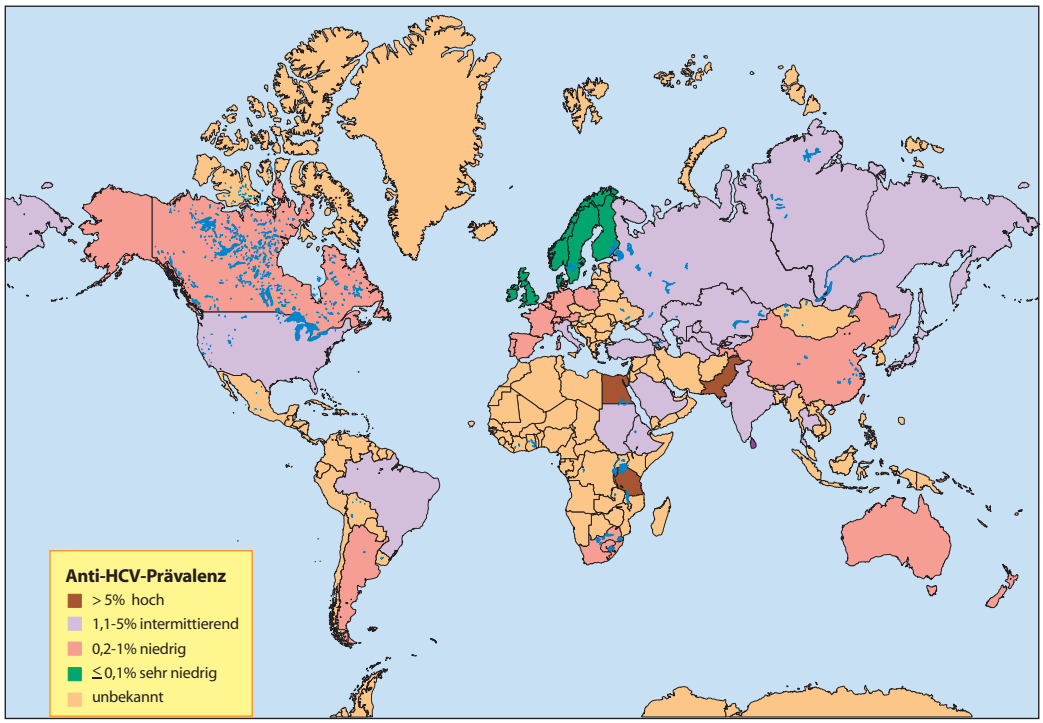
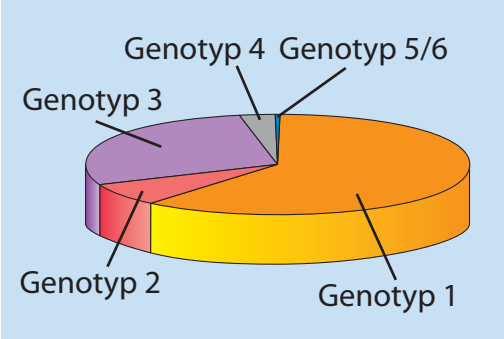


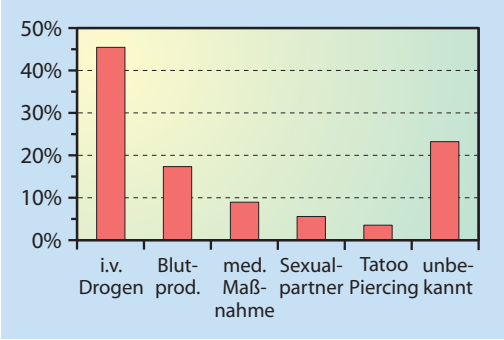
Abb. 1.1: Weltweite Prävalenz der HCV-Infektion. Die unterschiedlichen Länder sind entsprechend der HCV-Prävalenz aufgeführt.

zen bei fehlendem immunologischen Selektionsdruck auftreten [30].

In Deutschland existieren überwiegend die Genotypen 1a, 1b und 3a. Hier zeigt sich eine Assoziation der drei häufigsten Genotypen mit einer bestimmten Art der Verbreitung. Während der Genotyp 1b häufig durch Bluttransfusionen übertragen wurde, kommen die Genotypen 1a und 3a vermehrt bei i.v. Drogenabhängigen vor. Dieser Sachverhalt erklärt die Beobachtung, dass die Ausbreitung des HCV-Genotyps 1b eher rückläufig ist und er häufiger bei älteren Personen nachgewiesen wird. Hingegen nehmen die Genotypen 1a und 3a durch die unveränderte Verbreitung über den i.v. Drogenkonsum anteilsmäßig zu, wobei hier überdurchschnittlich ein jüngerer Personenkreis betroffen ist [35]. Der HCV-Genotyp 2 findet sich häufiger in Südeuropa sowie Nordamerika, während der Genotyp 3 in Indien und Pakistan bei über 70 % aller Hepatitisfälle auftritt. Der HCV-Genotyp 4 ist endemisch in Nordafrika, während sich die Genotypen 5 und 6 im südlichen Afrika bzw. in Südostasien finden. Die genetische Heterogenität der HCV-Quasispezies und -Genotypen hat große praktische Bedeutung für die Therapie (unterschiedliches Ansprechen auf Interferonbehandlung), aber natürlich auch für die Vakzinentwicklung. Eine aktuelle Erhebung an 10.326 bisher unbehandelten HCV-Infizierten ergab, dass in Deutschland derzeit der Genotyp 1 mit 61,7 % überwiegt, wohingegen 34,9 % der Infizierten den Genotyp 2 oder 3 tragen (☞ Abb 1.2.) [14].



a



b

Abb. 1.2: Epidemiologie der Hepatitis C in Deutschland. **a:** Verteilung der Genotypen der Patienten (61,7 % Genotyp 1, 34,9 % Genotyp 2/3); **b:** Übertragungswege der HCV-Infektion (Mehrfachnennungen möglich). Nach [14].

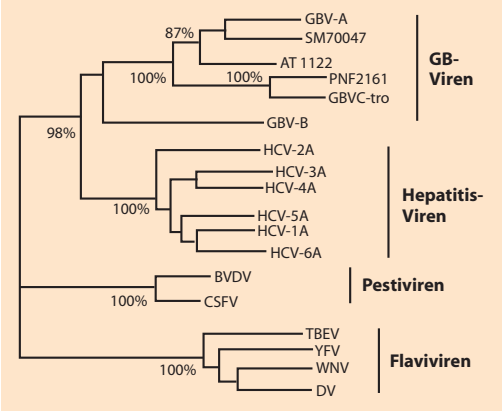


Abb. 1.3: Vergleich der Genomsequenz verwandter RNA-Viren und unterschiedlicher HCV-Genotypen. In der Abbildung ist der Sequenzvergleich zwischen Hepatitis-, Flavi- und Pestiviren dargestellt. Von den Hepatitisviren sind exemplarisch die Genotypen 1-6 dargestellt.

1.3. Übertragungswege

Parenterale Übertragung

Der parenterale Übertragungsweg über die Transfusion von Blutkonserven oder Blutprodukten hat vor der Einführung diagnostischer Tests zur schnellen Ausbreitung der Hepatitis-C-Virus-Infektion geführt [28, 45]. Nachdem die Antikörper-Testung etabliert war, betrug das Übertragungsrisiko etwa 1:100.000-300.000. Zum 1.4.1999 wurde im deutschen Blutspendewesen zusätzlich die HCV-Nukleinsäuretestung eingeführt. Dabei wird im Spenderblut ein molekularer Test auf HCV-RNA durchgeführt, wobei mehrere Spenderseren gepoolt werden. Hierdurch kann HCV mit einer Sensitivität von über 5.000 Internationalen Einheiten/ml nachgewiesen werden [36]. Durch die Etablierung des molekularen HCV-RNA-Nachweises ist die Sicherheit von Blutprodukten um mindestens eine 10er-Potenz gestiegen. Das Risiko, sich durch eine entsprechend getestete Blutkonserve mit HCV zu infizieren, wird auf <1 : 1.000.000 geschätzt [23, 28, 46]. Das tatsächliche Risiko dürfte sogar noch niedriger liegen: In über 31 Millionen beim Blutspendedienst des Deutschen Roten Kreuzes zwischen 1997 und 2005 untersuchten Blutproben ließen sich mit hochempfindlichen PCR-Techniken nur in 23 Fällen HCV nachweisen. Daraus ergibt sich ein rechnerisches Übertragungsrisiko für HCV pro Transfusionseinheit von 1 zu 10,88 Millionen [13].

Aufgrund der Testung von Blutprodukten stellt der i.v. Drogenabusus jetzt das höchste Risiko für die Übertragung der HCV-Infektion dar. Erhebungen aus den USA legen nahe, dass heutzutage wahrscheinlich zwei Drittel der Neuinfektionen durch i.v. Drogenkonsum bedingt sind [40]. In Deutschland geben 40-46 % der neu gemeldeten HCV infizierten Patienten i.v.-Drogenabusus als Risikofaktor an, in der Gruppe der 15-49jährigen Patienten sogar 78 % der Männer und 60 % der Frauen (☞ Abb. 1.2) [14, 46]. Besonders das *"needle sharing"* trägt zur hohen Infektionsrate bei diesem Personenkreis dar. Ungünstig ist die Verwendung von großlumigen Hohlnadeln. Dies korreliert mit einem hohen Infektionsrisiko. Offensichtlich ist die Stabilität des Virus und die Menge an Inokulum durch diese Verabreichungsform besonders ungünstig. Das Infektionsrisiko mit einfachen Nadeln ist hingegen deutlich geringer [40].

Einen anderen relevanten parenteralen Übertragungsweg stellen mehrfach verwendete oder unzureichend sterilisierte Nadeln bei Body-Piercing oder Tätowierungen dar, insbesondere wenn diese in (Urlaubs-)Gebieten mit hoher HCV-Prävalenz angefertigt werden [14, 23].

Sexuelle Übertragung

Bei der möglichen sexuellen Übertragbarkeit stellt sich zunächst die Frage des Nachweises von HCV im Vaginalsekret und Ejakulat. Verschiedene Studien konnten nur in seltenen Fällen im Ejakulat oder im Vaginalsekret HCV nachweisen, so dass dieser Übertragungsweg eher selten ist [9, 17]. Problematischer wird die Datenlage bei Verletzungen (z.B. genitale Ulzerationen), dem Vorliegen von Hämaturie oder Menstruationsblutung. Während dieser Situationen scheint die Übertragung des Virus begünstigt [8, 42].

Daher ist das Risiko einer HCV-Übertragung in einer monogamen Beziehung relativ gering. Untersuchungen von Patientinnen, die nach Gabe einer anti-D-Immunglobulin Prophylaxe Ende der 1970er Jahre HCV-positiv wurden, zeigen, dass die HCV-Prävalenz der Partner nach 10-18 Jahren Beziehung lediglich 0,4 % beträgt [8]. In einer prospektiven Studie aus der Türkei waren 2 % der monogamen Ehepartner anti-HCV-positiv und keiner von 216 HCV-negativen Partnern zeigte nach drei Jahren regelmäßigen ungeschützten Sexualverkehrs Anzeichen einer HCV-Infektion [41]. In einer prospektiven italienischen Studie an 895 monogamen Ehepartnern mit einer 10-Jahres-Beobachtungszeit ließ sich hingegen keine sexuelle Übertragung von HCV sicher nachweisen [44]. Zusammenfassend beträgt die Varianz der aktuellen Studienlage zwischen 0,05-1 %/Beziehungsjahr. Zusätzlich ist anzumerken, dass einzelne Studien auf ein höheres Risiko der Übertragung vom Mann auf die Frau ausgehen und sich daher das geschlechtsabhängige Risiko etwas verschiebt [1]. Aufgrund des insgesamt geringen Risikos einer Neuinfektion gilt gegenwärtig die Empfehlung, die Patienten und deren Sexualpartner vor allem über das generelle Risiko einer sexuellen HCV-Übertragung aufzuklären (☞ aktuelle Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten oder der *American Association for the Study of the Liver)*. Eine generelle Benutzung von Kondomen wird nicht empfohlen.

Demgegenüber stehen verschiedene Personen mit Risikofaktoren, bei denen offensichtlich Kofaktoren die sexuelle Transmission von HCV begünstigen. Hierzu gehören Partnerschaften, bei denen der infizierte Partner i.v.-drogenabhängig ist, oder eine HIV/HCV-Ko-Infektion vorliegt [23]. Anzumerken bleibt auch, dass HCV mit hochsensitiven Methoden in anderen Körperflüssigkeiten, z.B. Speichel, nachweisbar ist, ohne dass eine Übertragung über diesen Weg bislang zweifelsfrei nachgewiesen werden konnte [10].

HCV-Übertragung von der Mutter auf das Kind

Die Ansteckung eines Kindes durch die Mutter kann zu unterschiedlichen Zeitpunkten erfolgen. Von entscheidender Bedeutung ist jedoch die Ansteckung des Kindes während der Geburt. Unterschiedliche Studien gehen von einem Risiko von 4-7 % aus, wenn bei der Mutter eine aktive HCV-Replikation besteht. Die Wahrscheinlichkeit einer Übertragung auf die Mutter erhöht sich bei gleichzeitiger HIV-Infektion und ist abhängig von der Höhe der HCV-Replikation [24, 26, 50]. Das Risiko der Übertragung ist unabhängig davon, ob das Kind auf natürlichem Wege oder per Kaiserschnitt geboren wurde. Da aktuell keine Möglichkeit besteht, eine Prophylaxe bei Frauen mit chronischer HCV-Infektion zur Prävention der Virus-Übertragung durchzuführen, gibt es keine generelle Empfehlung, Schwangere auf das Vorliegen einer Infektion zu screenen [32]. Das Screening asymptomatischer Schwangerer auf das Vorliegen einer HCV-Infektion hat sich dementsprechend auch als nicht kosteneffizient erwiesen [29].

Verschiedene Studien gingen der Frage nach, ob Stillen das Risiko der HCV-Übertragung auf das Kind erhöht. Das Risiko einer HCV-Übertragung durch Stillen ist extrem gering, solange keine Verletzungen der Mamillen vorliegen [27, 32]. Daher stellt eine chronische HCV-Infektion keine Kontraindikation für das Stillen dar [27, 50].

Allgemeines Infektionsrisiko im Krankenhaus

Neben der Übertragung durch Transfusionen von Blut oder Blutprodukten bestehen weitere Möglichkeiten der HCV-Transmission im Krankenhaus. Die Ansteckung des Personals durch Patienten spielt dabei eine größere Rolle als die Infektion von Patienten durch medizinisches Personal [11].

Dennoch stellen Übertragungswege, die mit medizinischen Eingriffen assoziiert sind, einen signifikanten Risikofaktor für Patienten dar (☞ Abb. 1.2). Neuere Untersuchungen an Personen, die an einer akuten HCV-Infektion erkrankt sind, legen nahe, dass in 15 % (Deutschland) bis 67 % (Spanien) der Fälle Zusammenhänge mit einem Krankenhausaufenthalt oder medizinischen Eingriffen bestehen [7, 20]. Vor allem die Missachtung von Hygienevorschriften durch medizinisches Personal ist so für eine Vielzahl kleinerer lokaler HCV-Epidemien verantwortlich [43].

Einen beeindruckenden Fall stellt eine Epidemie in Nebraska (USA) in den Jahren 2000-2001 dar, die offensichtlich durch Vernachlässigung hygienischer Schutzmaßnahmen des Pflegepersonals erklärbar ist. In einer hämatologisch-onkologischen Tagesklinik hatte eine Krankenschwester routinemäßig Blut aus zentralen Venenkathetern abgenommen und den Katheter anschließend mit derselben Spritze mit Kochsalzlösung, die sie aus *einem* 500ml-Infusionsbeutel für alle onkologischen Patienten entnahm, gespült. Blut eines HCV-infizierten Patienten hatte offensichtlich den Infusionsbeutel kontaminiert. 27 % der 367 nachuntersuchten Patienten wurden HCV-infiziert, und die ID50 (Dosis, die benötigt wird, um 50 % der exponierten Patienten zu infizieren) wurde mit 3 Spülungen (30 bis 60 ml Kochsalz) berechnet [19].

Die Einhaltung von Hygienevorschriften ist auch in interventionellen Abteilungen (z.B. Endoskopie) essentiell. Durch nicht sachgemäße Reinigung und Desinfektion von Endoskopen wurden HCV-Transmissionen beschrieben, so dass generell im Krankenhaus darauf geachtet werden muss, korrekt aufgearbeitetes medizinisches Gerät zu verwenden [5]. Wird hingegen ein Endoskop nach den üblichen Desinfektionsvorschriften gereinigt, so besteht in großen Kohortenstudien kein messbares Übertragungsrisiko für Patienten, auch wenn sie am gleichen Tag nach HCV-infizierten Patienten endoskopiert werden [6]. In diesem Zusammenhang ist das gehäufte lokale Auftreten von HCV-Neuinfektionen 2007 in Nevada bedeutsam, die offensichtlich von einer Endoskopie-Klinik ausgegangen sind. Umfangreiche Untersuchungen der amerikanischen Behörden klärten auf, dass es wohl nicht zu einer Übertragung durch Endoskopie-Geräte, sondern durch das unsachgemäße Wiederverwenden von Spritzen und Medikamentenampullen für mehrere Patienten gekommen ist [16].

Weitere dokumentierte Beispiele mangelnder Hygiene umfassen einen Chirurgen, der sich wahrscheinlich beim Operieren an den Fingern verletzte, und dadurch Patienten infizierte, sowie einen Medikamenten-abhängigen Anästhesisten, der aufgezogene Medikamente aus derselben Spritze sowohl für sich selber als auch für die Patienten benutzte. Ein weiteres Beispiel kommt aus Nordrhein-Westfalen. Hier hatte sich ein Anästhesiepfleger bei einem Patienten an einer offenen Wunde verletzt und darüber fünf weitere Patienten infiziert. Aufgrund der kumulativen Daten wurde ein Modell entwickelt, wie hoch das Risiko eines HCV-RNA-positiven Chirurgen ist, durch seine operative Tätigkeit einen Patienten zu infizieren. Bei 5.000 Eingriffen/Jahr besteht eine Wahrscheinlichkeit über 20 Jahre gerechnet, dass der Chirurg einen Patienten ansteckt [33, 34].

Das im klinischen Alltag relevante Problem einer Nadelstichverletzung an einem HCV-positiven Patienten wird in Kap. 13.2. diskutiert.

Ungeklärtes Auftreten von Hepatitis-C-Erkrankungen

Bei einem großen Anteil der HCV-infizierten Patienten ist der Übertragungsmodus unklar. In einzelnen Studien macht der Anteil dieser Patienten bis zu 40 % aus, in Deutschland liegt der Anteil aktuell bei etwa 23 % (☞ Abb. 1.2) [14]. Der Nachweis einer HCV-Infektion mit unklarem Infektionsweg korreliert mit dem sozio-ökonomischen Status. Daher ist unklar, ob ein weiterer, bisher nicht eindeutig geklärter Infektionsweg existiert oder ob möglicherweise Risikofaktoren von diesen Patienten nicht genannt wurden [23, 46].

Risikogruppen

Als Risikogruppen wurden Personenkreise bezeichnet, bei denen gehäuft HCV-Infektionen vorkommen.

Aktuell haben **i.v. Drogenabhängige** das höchste Risiko, sich mit dem Hepatitis-C-Virus zu infizieren. Das relative Risiko wird aus Fall-Kontroll-Studien mit etwa 50 angegeben [23], auch wenn die Zahl der HCV-Neuinfektionen insgesamt bei Drogenabhängigen rückläufig ist. Auch Geschlechtsverkehr mit i.v.-Drogenabhängigen ist mit einem erhöhten Risiko (relatives Risiko 6,3)

behaftet. In der Regel tritt die HCV-Infektion eher früh nach Beginn der Suchterkrankung auf. Der große Anteil von Drogenabhängigen bei Strafgefangenen erklärt die hohe Prävalenz der chronischen HCV-Infektion bei diesem Kollektiv.

Weitere Kollektive, bei denen vermehrt eine HCV-Infektion vorkommt, sind **immunsupprimierte Patienten**, beispielsweise **Dialysepatienten** oder **Patienten nach Organtransplantation** mit immunsuppressiver Therapie. Die anti-HCV-Prävalenzdaten in Dialysekollektiven schwanken zwischen etwa 5 und 20 % abhängig von Zentrum und Land [18].

Eine weitere Risikogruppe stellen **Alkoholiker** dar. Untersuchungen belegen eine direkte Assoziation zwischen Alkoholabusus und der erhöhten Prävalenz der HCV-Infektion. Außerdem verschlechtert Alkoholkonsum die Prognose der HCV-Infektion, so dass HCV-bedingte Komplikationen wie Zirrhose oder hepatozelluläres Karzinom gehäuft und frühzeitiger auftreten [37]. Aufgrund der Häufung der HCV-Infektion bei Alkoholikern und Prostituierten kann nicht immer sicher ausgeschlossen werden, ob bei einem Teil dieser Personenkreise möglicherweise zusätzlich ein i.v.-Drogenabusus als Risikofaktor vorliegt.

1.4. Literatur

1. Ackerman Z, Ackerman E, Paltiel O. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus: a systematic review. J Viral Hepat 2000;7:93-103.

2. Arai Y, Noda K, Enomoto N, Arai K, Yamada Y, Suzuki K, Yoshihara H. A prospective study of hepatitis C virus infection after needlestick accidents. Liver 1996;16:331-4.

3. Armstrong GL, Wasley A, Simard EP, McQuillan GM, Kuhnert WL, Alter MJ. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. Ann Intern Med 2006;144(10):705-14.

4. Batash S, Khaykis I, Raicht RF, Bini EJ. High prevalence of hepatitis C virus infection among immigrants from the former Soviet Union in the New York City metropolitan area: results of a community-based screening program. Am J Gastroenterol 2008;103:922-927.

5. Bronowicki JP, Venard V, Botte C, Monhoven N, Gastin I, Chone L, Hudziak H, Rhin B, Delanoe C, LeFaou A, Bigard MA, Gaucher P. Patient-to-patient transmission of hepatitis C virus during colonoscopy. N Engl J Med 1997;337:237-40.

6. Ciancio A, Manzini P, Castagno F, D'Antico S, Reynaudo P, Coucourde L, Ciccone G, Del Piano M, Ballare M, Peyre S, Rizzi R, Barletti C, Bruno M, Caronna S, Carucci P, De Bernadi Venon W, De Angelis C, Morgando A, Musso A, Repici A, Rizzetto M, Saracco G. Digestive endoscopy is not a major risk factor for transmitting hepatitis C virus. Ann Int Med 2005;142:903-909.

7. Deterding K, Wiegand J, Grüner N, Wedemeyer H. Medical procedures as a risk factor for HCV infection in developed countries: Do we neglect a significant problem in medical care? J Hepatol 2008;48:1018-1021.

8. Dienstag JL. Sexual and perinatal transmission of hepatitis C. Hepatology 1997;26(3,1):66S-70S.

9. Feldman JG, Minkoff H, Landesman S, Dehovitz J. Heterosexual transmission of hepatitis C, hepatitis B, and HIV-1 in a sample of inner city women. Sex Transm Dis 2000;27:338-42.

10. Ferreiro MC, Dios PD, Scully C. Transmission of hepatitis C virus by saliva? Oral Dis 2005;11:230-235.

11. Fischer F, Nauert T. Nosokomiale Übertragung von HBV und HCV durch im Gesundheitsdienst Tätige. Gesundheitswesen 2003;65:270-274.

12. Hisada M, O'Brien TR, Rosenberg PS, Goedert JJ. Virus load and risk of heterosexual transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus by men with hemophilia. The Multicenter Hemophilia Cohort Study. J Infect Dis 2000;181:1475-8.

13. Hourfar MK, Jork C, Schottstedt V, Weber-Schehl M, Brixner V, Busch MP, Geusendam G, Gubbe K, Mahnhardt C, Mayr-Wohlfart U, Pichl L, Roth WK, Schmidt M, Seifried E, Wright DG, German Red Cross NAT Study Group. Experience of German Red Cross blood donor services with nucleic acid testing: results of screening more than 30 million blood donations for human immunodeficiency virus-1, hepatitis C virus, and hepatitis B virus. Transfusion 2008;48:1558-1566.

14. Hüppe D, Zehnter E, Mauss S, Böker K, Lutz T, Racky S, Schmidt W, Ullrich J, Sbrijer I, Heyne R, Schober A, John C, Hey KH, Bokemeyer B, Kallinowski B, Möller B, Pape S, Gutmann M, Alshuth U, Niederau C. Epidemiologie der chronischen Hepatitis C in Deutschland - Eine Analyse von 10326 Hepatitis-C-Virus-Infizierten aus Schwerpunktpraxen und -ambulanzen. Z Gastroenterol 2008;46:34-44.

15. Kubitschke A, Bader C, Tillmann HL, Manns MP, Kuhn S, Wedemeyer H. Verletzungen mit Hepatitis-C-Virus-kontaminierten Nadeln. Internist 2007;48:1165-1172.

16. Labus B, Sands L, Rowley P, Azzam IA, Holmberg SD, Perz JF, Patel PR, Fischer GE, Schaefer M. Acute hepatitis C virus infections attributed to unsafe injection practices at an endoscopic clinic - Nevada 2007. JAMA 2008; 299:2738-2740.