

Immunologischer und Sicherheitstechnischer Schutz vor HBV-, HCV- und HIV-Virusinfektionen*

Immunological and technical prevention of infection with HBV, HCV and HIV

F. Hofmann¹, A. Wittmann¹, N. Kralj¹, S. Schroeble² und K. Gasthaus³

¹ Bergische Universität Wuppertal, Fachbereich D, Abteilung Sicherheitstechnik, Lehrstuhl für Arbeitsphysiologie, Arbeitsmedizin und Infektionsschutz (Leitung: Prof. Dr. Dr. F. Hofmann)

² AMD Stadt Wuppertal

³ Klinik für Nuklearmedizin, Helios Klinikum Wuppertal (Direktor: Prof. Dr. H. Lerch)

► **Zusammenfassung:** Beschäftigte im Gesundheitsdienst unterliegen einem (gegenüber der Allgemeinbevölkerung) erhöhten Hepatitis-B-Virus (HBV)-, Hepatitis C-Virus (HCV)- und HIV-Infektionsrisiko. Daten zur HBV-, HCV- und HIV-Seroprävalenz in der Allgemeinbevölkerung und bei Krankenhauspatienten sowie zur durchschnittlichen Viruslast bei infizierten Patienten und die Messung des Blutvolumens, das bei Nadelstichverletzungen (NSV) übertragen werden kann, erlauben eine Abschätzung des Infektionsrisikos im Falle jedes einzelnen Erregers. Vor dem Hintergrund dieser Kalkulationen werden immunologische und technische Präventionsmaßnahmen zur Vermeidung von Infektionen diskutiert.

► **Schlüsselwörter:** Nadelstichverletzungen – HBV – HCV – HIV – Sichere Instrumente.

► **Summary:** Healthcare workers have an increased risk of being infected with Hepatitis B Virus (HBV), Hepatitis C Virus (HCV) and Human Immunodeficiency Virus (HIV). Data on HBV, HCV and HIV seroprevalence in the general population/hospital-patients, average viral load in the blood of infected persons, and the measurement of blood volume transmittable by needlestick injuries (NSI) permit an assessment of the risk for the three types of infection. Against the background of these calculations, immunological and technical measures aimed at preventing such infections are discussed.

► **Keywords:** Needlestick Injuries – HBV – HCV – HIV – Safe Instruments.

1. Einleitung

Eine ganze Reihe von Erregern, insbesondere Viren, kann parenteral durch kleinste Verletzungen (sog. Nadelstichverletzungen) in den Organismus geraten und Infektionen hervorrufen. Als Nadelstichverletzung (NSV) bezeichnet man alle Arten von Verletzungen der Haut (z.B. Schnitte, Stiche oder Hautabschürfungen), die durch spitze und/oder

scharfe Gegenstände hervorgerufen werden, die mit Blut oder anderen Körperflüssigkeiten verunreinigt waren oder sein könnten. Eine Sonderform der NSV stellen Verletzungen an Hohladeln dar, so genannte Kanülenstichverletzungen (KStV). Exponiert sein können die meisten im Gesundheitsdienst Beschäftigten (Ende des Jahres 2003 in Deutschland über 4,20 Millionen Personen, davon 304.000 Ärzte) [1].

Das Infektionsrisiko ist in diesen Berufsgruppen trotz aller Fortschritte der Medizin nach wie vor sehr groß, insbesondere in der Notfallmedizin, wo die häufig (zwangsweise) unregelmäßigen Arbeitsabläufe besonders hohe Unfallgefahren mit sich bringen. Dies ist der Grund dafür, dass die Nadelstichverletzung immer noch zu den wichtigsten Ursachen für Infektionen im Gesundheitsdienst zählt [2]. Besondere Gefahren auf Grund von NSV/KSV ergeben sich durch Infektionen mit dem

- Hepatitis-B-Virus (HBV), dem
- Hepatitis-C-Virus (HCV) und dem
- Humanen Immunodefizienz Virus (HIV).

Zunächst sollen diese Erreger kurz charakterisiert werden, bevor auf die immunologische Prophylaxe eingegangen werden soll. Des Weiteren werden Berechnungen vorgestellt, aus denen sich das Infektionsrisiko pro NSV kalkulieren lässt. Abschließend werden wir einen Blick auf die Möglichkeiten der sicherheitstechnischen Prophylaxe werfen.

2. Die wichtigsten Erreger

2.1 HBV

Die Hepatitis B ist die häufigste Virushepatitis weltweit. Die chronische HBV-Infektion ist die wichtigste virale Infektion und stellt damit ein großes Gesundheitsproblem dar. Mehr als 350 Millionen Menschen sind chronisch infiziert. Noch sterben jedes Jahr annähernd 2 Millionen Menschen an den direkten Folgen der HBV-Infektion, darunter mehr als eine halbe Million an einem Leberkarzinom [3].

* Rechte vorbehalten

► In Deutschland zeigen etwa 8% der Bevölkerung Marker einer abgelaufenen oder bestehenden HBV-Infektion, ca. 0,6% (bezogen auf die Bevölkerung) von ihnen sind chronische Virusträger [4].

2.2 HCV

Die Hepatitis C ist eine der Infektionskrankheiten, die in der Akutphase aufgrund des meist symptomlosen oder symptomarmen Verlaufes oftmals nicht rechtzeitig erkannt werden [5]. Die Erkrankung wird nach einer Inkubationszeit von drei bis zwölf Wochen in vielen Fällen vom Betroffenen gar nicht oder lediglich als vermeintlich grippaler Infekt wahrgenommen und entspricht damit nicht einer Hepatitis C, sondern einer HCV-Infektion, die in mehr als 70% der Fälle in eine chronische Verlaufsform übergeht. Dabei kann die Infektion noch Jahre später zur Leberzirrhose und zum Leberzellkarzinom führen. Auch zur epidemiologischen Situation der Hepatitis C werden jedes Jahr durch das Robert-Koch-Institut Zahlen veröffentlicht. Diese belaufen sich für das Jahr 2004 auf 8.882 gemeldete Erstdiagnosen in Deutschland. Davon wurden etwas mehr als 50% labordiagnostisch festgestellt und waren ohne typisches klinisches Krankheitsbild. Hierbei muss aber darauf hingewiesen werden, dass die Unterscheidung zwischen akuten und schon länger bestehenden HCV-Infektionen in der Regel nicht möglich ist. [6] Die Prävalenz des Erregers in der Bundesrepublik wird vom RKI mit 0,4% bis 0,6% angegeben [7].

2.3 HIV

Im Jahr 2003 wurde bei 2000 Menschen in Deutschland eine Neuinfektion mit dem HI-Virus festgestellt. Ende 2003 leben somit ca. 43.500 Menschen in Deutschland mit dem Virus bzw. mit AIDS. Dies entspricht einer Prävalenz von ca. 0,05%. Bei ca. 700 Personen kommt es zum Ausbruch von AIDS, 600 Menschen davon sterben jährlich an HIV/AIDS [8]. Nach Angaben der World Health Organisation (WHO) sind derzeit weltweit ca. 37,2 Millionen Menschen HIV-infiziert [9].

3. HBV-, HCV- und HIV-Seroprävalenz in Einrichtungen des Gesundheitsdienstes

Die Auswertung von Kanülenstichverletzungen in Einrichtungen des Gesundheitswesens zeigt, dass

dort regelmäßig deutlich höhere Durchseuchungsraten auftreten als in der Allgemeinbevölkerung. So konnten wir im Zuge einer in Freiburg durchgeführten Untersuchung (1976 – 1998) für alle drei Erreger deutlich erhöhte Werte für die Seroprävalenz ermitteln (Tab. 1).

4. Immunologische Prophylaxe und Risikoeinschätzung

Das Risiko einer HBV-Infektion kann durch die Schutzimpfung minimiert werden, da die Serokonversion bei mindestens 95 % der Impfungen eintritt. Komplizierter ist die Postexpositionsprophylaxe: Hier hat eine eigene Studie an HBeAntigen positiven und damit höchst infektiösen Spendern ergeben, dass die alleinige Gabe von Hepatitis-B-Immunglobulin (HBIG) nicht ausreicht, um eine Infektion (anti HBe-Serokonversion bzw. Hepatitis) zu verhindern. Allenfalls die Simultanprophylaxe mit HBIG und Schutzimpfung kann den Erfolg einigermaßen sicher garantieren. Auf der anderen Seite zeigen die Ergebnisse der NSV ohne Prophylaxe eine bedenklich hohe Serokonversionswahrscheinlichkeit. Im übrigen verstarben zwei der neun Betroffenen in dieser Gruppe kurz- (akutes Leberversagen) bzw. langfristig.

Tab. 2: Ergebnis der postexpositionellen Hepatitis-B-Prophylaxe bei HBeAg-positiven Spendern (n = 57), Universitätsklinikum Freiburg.

Prophylaxe	N	Hepatitis	anti HBe Serokonversion	keine Infektion
2 x HBIG	31	6	3	22
1 x HBIG	8	0	2	6
1 x HBIG/simultan	7	0	0	7
keine Prophylaxe	11	9		2

Im Falle von HIV ist die Postexpositionsprophylaxe (Kombichemoprophylaxe mit falschen Basen/Proteasehemmern) in Ermangelung einer Schutzimpfung eine einigermaßen sichere Maßnahme mit wenigen Prophylaxedurchbrüchen weltweit.

Da es bei HCV keine Möglichkeiten zur Impfung oder zur immunologischen Postexpositionsprophylaxe gibt, sich darüber hinaus dieses Virus bei üblichen Antikörper-Screenings lange einem Nachweis ent- ►

Tab. 1: Seroprävalenz bei den Spendern registrierter Nadelstichverletzungen (NSV) Universitätsklinikum Freiburg, Nachuntersuchungszeitraum nach NSV mindestens 9 Monate.

Virus	Zeitraum	Kanülenstiche	N pos.	% pos. Allg.bev.	% pos.	Quotient
HBV	1976 – 1998	3.311	139	4,2	0,6	7,0
HIV	1985 – 1998	3.058	113	3,7	0,05	74
HCV	1990 – 1998	2.057	139	6,8	0,6	11,3

► zieht und auch derzeit noch keine einheitliche anerkannte Vorgehensweise bei einer akuten Infektion existiert (allerdings Tendenz zu sofortiger antiviraler Behandlung mit guten Erfolgschancen), erscheint HCV aus klinischer, epidemiologischer und diagnostischer Sicht am gefährlichsten [10], zumal auch nicht im einzelnen Fall eine Gefährdungsbeurteilung möglich ist (Tab. 3)

Tab. 3: Anzahl der durchschnittlich benötigten Viruskopien für eine suffiziente Infektion eines gesunden erwachsenen Menschen [11].

Erreger	Anzahl der für eine Infektion notwendigen Viruskopien
HBV	ca. 100
HCV	Angabe nicht möglich, da keine lineare Beziehung zwischen Virusmenge und Infektionsrate, stark abhängig vom Genotyp/Subtyp
HIV	Werte von 100-500 bis 100.000

Die Erregerlast pro ml Blut schwankt nicht nur von Erreger zu Erreger, sondern ist auch sehr stark vom Stadium der Krankheit, deren Verlauf und anderen individuellen Parametern abhängig. So steigt die Erregerlast bei HIV nicht gleichmäßig vom Beginn der Infektion an. Einzelne Krankheitsschübe führen zu zeitweilig erhöhten Werten. Im Vollbild AIDS erreichen sie dann einen Maximalwert. Für die wichtigen Erreger wurden die folgenden Werte ermittelt (Tab. 4).

Tab. 4: Anzahl der bei Infizierten vorhandenen Viruskopien pro ml Blut (Eigene Daten).

Erreger	Anzahl der bei Infizierten vorhandenen Viruskopien pro ml Blut
HBV	10^3 bis 10^{14}
HCV	10^3 bis 10^6
HIV	10^2 bis 10^4 , im Vollbild AIDS bis 10^6

Durch Auswertung gemeldeter Nadelstichverletzungen und deren Folgen wurden die Infektionsrisiken errechnet, wobei in der Literatur aus didaktischen Gründen häufig auf die „rule of three“ zurückgegriffen wird (allerdings finden sich auch genauere Angaben für die Serokonversionsraten (Tab. 5)):

Tab. 5: Serokonversionsrate nach einer Nadelstichverletzung in Abhängigkeit vom Erreger.

Erreger	Übertragung (Serokonversion) nach einer Nadelstichverletzung mit eindeutig positivem Spender („rule of three“) [12]	Serokonversion aus wiss. med. Studien
HBV	In 300 von 1000 Fällen	23 % - 37 % [13]
HCV	In 30 von 1000 Fällen	1,8 % - 10 % [14,15]
HIV	In 3 von 1000 Fällen	0,3 % [16]

Jilg schätzte 1996 auf Grund seiner Daten, dass die für die Übertragung von HBV notwendige Blutmenge im Bereich von 10^{-6} l, also im Nanoliterbereich, liegt [17].

Für eine suffiziente Übertragung von HIV schätzte Luc Montagnier, der Entdecker des AIDS-Virus, die notwendige Blutmenge auf etwa einen Milliliter [18]. Aus den bekannten Serokonversionsraten lässt sich demnach ableiten, dass die für eine Infektion mit HCV notwendige Blutmenge in der Mitte zwischen der von HBV und HIV liegt – ohne dass in der Literatur zu diesem Thema Daten vorlägen. Aus diesem Grund wurden von uns Messungen zum übertragenen Blutvolumen vorgenommen.

5. Messung des übertragenen Blutvolumens

Im Rahmen von Stichversuchen an Schweineschwarten (^{99}Tc als Marker) mit Hilfe einer selbst konstruierten Maschine (verschiedene Stichgeschwindigkeiten, ablesbar an den verschiedenen Spannungswerten in V, verschiedene Stichtiefen in mm) zeigte sich, dass die Ergebnisse bei den Messungen auch innerhalb der einzelnen Versuchsreihen mit verschiedenen Kanülen (Größenangaben in Gauge) sehr stark streuen. Offensichtlich ist das übertragene Blutvolumen bei Nadelstichverletzungen normalverteilt – allerdings mit sehr großen Standardabweichungen (Abb. 1). Das bei Nadelstichverletzungen an blutgefüllten Hohladeln übertragene Volumen liegt im Bereich von $1\mu\text{l}$. Wegen der großen Streuung ist von einer Bagatellisierung auch kleinster Nadelstichverletzungen abzuraten, da auch kleine Kanülen bei kleinsten Stichen große Blutvolumina übertragen können.

Auf der Basis dieser Erkenntnisse (Seroprävalenz Deutschland, Seroprävalenz Krankenhaus, Viruslast, Stichvolumen) ließ sich nun das Risiko bei einer Nadelstichverletzung errechnen (Tab. 6). ►

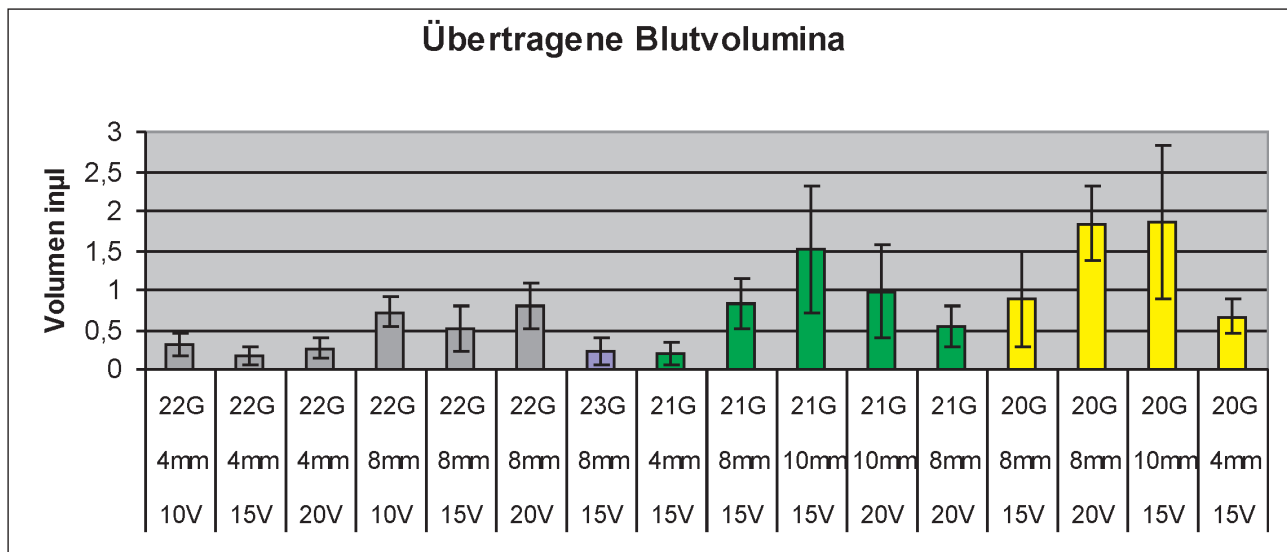


Abb. 1: Übertragenes Blutvolumen in Abhängigkeit von Nadelgröße, Stichtiefe und Stichgeschwindigkeit, n=173.

Tab. 6: Risiko einer Infektion nach Nadelstichverletzung.

Erreger	Prävalenz Deutschland	Prävalenz im Krankenhaus	Serokonversionsrate	Risiko
HBV	0,6%	4,2%	bis 100%	bis 1:23
HCV	0,4% - 0,6%	6,8%	bis 10%	bis 1:147
HIV	0,05%	3,7%	bis 0,3%	bis 1:9000

► Das Risiko einer beruflich verursachten HIV-Infektion in Deutschland und anderen industrialisierten Ländern ist allgemein als sehr gering anzusehen. Bei einem HIV-positivem Spender ohne antiretrovirale Behandlung wird die Übertragungswahrscheinlichkeit auf unter 0,3% geschätzt [19]. Dies bedeutet, dass selbst bei der mit 3,7% deutlich über der Prävalenz des Erregers in der Allgemeinbevölkerung liegenden Durchseuchung nur alle 9.000 Stichverletzungen mit einer Übertragung des HI-Virus gerechnet werden muss. Tatsächlich sind bei Beschäftigten im Gesundheitsdienst in Deutschland bis zum Mai 2001 lediglich 14 Fälle bekannt geworden, bei denen es zu einer HIV-Übertragung nach einer Nadelstichverletzung gekommen ist [20]. Bei ungeimpften Empfängern wäre alle 23 Stichverletzungen mit einer HBV-Infektion zu rechnen. Da der Erreger impfpräventabel ist, reduziert sich das Übertragungsrisiko mit steigender Durchimpfungsrate. Bei einer Impf/Immunitätsquote von 90% ist immerhin noch mit einer Infektionsübertragung alle 238 Nadelstiche zu rechnen. Das relativ gesehen größte Risiko ist daher im Falle von HCV anzunehmen. Rechnerisch ist hier alle 147 Stichverletzungen mit einer Infektionsübertragung zu kalkulieren. Zu beachten ist allerdings, dass sich die für die Rechnung verwendeten Daten auf den Raum Freiburg beziehen. Sicherlich kann man z.B. in Berlin

von einem höheren und in dünn besiedelten Gegenden von einem geringeren Risiko ausgehen. Die heute möglichen Maßnahmen einer postexpositionellen Prophylaxe bzw. einer antiviralen Therapie (im Falle von HBV und HIV) reduzieren das tatsächliche Risiko weiter: Rechtzeitig eingeleitet, können sie Infektionen nahezu sicher verhindern. Grundlage hierfür ist allerdings eine Meldung der Stichverletzung beim zuständigen Arzt, da nur gemeldete Stichverletzungen nach den Maßgaben der ärztlichen Kunst versorgt werden können. Meldequoten unter 10%, wie wir sie auf Grund zahlreicher Daten hochgerechnet haben, lassen vermuten, dass die Kosten, die allein den Unfallversicherungsträgern durch die Folgen der drei hier behandelten Infektionserreger entstehen, auch weiterhin im zweistelligen Millionenbereich liegen werden – von den volkswirtschaftlichen Belastungen und den persönlichen Tragödien, die sich dahinter verbergen, ganz zu schweigen.

6. Technische Prävention durch „sichere Instrumente“

Fast alle Nadelstichverletzungen (NSV) im nicht-chirurgischen Bereich und damit fast alle damit zusammenhängenden Infektionen lassen sich durch den Einsatz von Sicherheitsprodukten verhindern ►

► [21] - was insbesondere im Falle von HCV wegen der fehlenden Prophylaxemöglichkeiten enorm wichtig ist. Zu diesen Sicheren Instrumenten (SI) gehören insbesondere Kanülen mit integrierten Sicherheitseinrichtungen, die ein versehentliches Stechen nach dem ordnungsgemäßen Gebrauch weitgehend ausschließen (Abb. 2).

Die flächendeckende Einführung dieser Sicheren Instrumente scheitert momentan vielerorts an deren Mehrkosten. Es ist anzunehmen, dass erst ökonomisch gut begründete Kosten-Nutzen-Rechnungen geeignet sein werden, die Zurückhaltung bei der Anschaffung derartiger Systeme zu beenden.

Literatur

1. Statistisches Bundesamt Deutschland. www.destatis.de/basis/d/gesu/gesutab1.htm; Abgerufen am 21.06.2005
2. Hofmann F. Betriebsarzt im Krankenhaus – Infektionsprophylaxe, Begehungen und Ergonomie. Landsberg: ecomed; 2000:14
3. World Health Organisation (WHO). www.who.int/inf-fs/en/fact204.html; Abgerufen am 28.02.2005
4. Hofmann F. Technischer Infektionsschutz im Gesundheitsdienst: Das Problem der blutübertragenen Infektionserreger. Landsberg: ecomed; 2003:15,19,25
5. Auszug aus dem Infektionsepidemiologischen Jahrbuch 2002: Hepatitis C Jahresbericht des Robert Koch-Institutes: Online-Version unter: www.rki.de/INFEKT/STD/HEPC/HEPC_2002.PDF; Abgerufen am 28.02.2005
6. Epidemiologisches Bulletin Sonderausgabe B vom 11. August 2003 des Robert Koch-Institutes
7. Hepatitis C. RKI-Ratgeber Infektionskrankheiten – Merkblätter für Ärzte, Epidemiologisches Bulletin 17/2004:142-147
8. Epidemiologisches Bulletin Sonderausgabe vom 19. März 2003; Robert Koch-Institut, Berlin 2003; 3
9. World Health Organisation, www.who.int/hiv/facts/focus/en/print.html, abgerufen am 3.07.2005
10. N.N. Themenheft „Hepatitis C“. Wien Med Wochenschr 2000;50:23-24
11. Prince AM, Stephan W, Brosman H. b-propiolacrone/ultra-

violet irradiation; a review of its effectiveness for inactivation of viruses in blood derivatives. Ref Infect Dis 1983;5:92-107

12. http://www.nadelstichverletzung.de/de/m2s_tour3.cfm, abgerufen am 5. 07.2005

13. Werner BG, Grady GF. Accidental hepatitis-B-surface-antigen-positive inoculations: use of e antigen tests estimate infectivity. Ann Intern Med 1982;97:367-9

14. Hofmann F, Berthold H. HBV-, HCV-, und HIV-Übertragungsrisko bei Verletzungen an gebrauchten Kanülen. In: Hallier E, Büniger J. Dokumentationsband über den 38. Jahrestag der DGAUM. Fulda: Rindt-Druck; 1998:369-372.

15. Lanphear BP, Linnemann CC Jr., Cannon CG, DeRonde MM, Pandy L, Kerley LM. Hepatitis C virus infection in healthcare workers: risk of exposure and infection. Infect Control Hosp Epidemiol 1994;15:45-50.

16. Bell DM. Occupational risk of human immunodeficiency virus infection in health care workers: an overview. Am J Med 1997;102:9-15

17. Jilg W. Allgemeine Hepatitis B-Impfung im Kindesalter. Die gelben Hefte 1996;3:107

18. Hofmann F. Betriebsarzt im Krankenhaus. Landsberg: ecomed; 1992:38

19. Hofmann F, Berthold H. HBV-, HCV-, und HIV-Übertragungsrisko bei Verletzungen an gebrauchten Kanülen. In: Hallier E, Büniger J. Dokumentationsband über den 38. Jahrestag der DGAUM. Fulda: Rindt-Druck; 1998:369-372

20. Epidemiologisches Bulletin Nr. 42 vom 19. Oktober 2001 des Robert Koch-Institutes: Online-Version unter www.rki.de/INFEKT/EPIBULL/2001/42TEXT_01.PDF; Abgerufen am 28.02.2005

21. Dale J, Pruett S, Maker M. Accidental needlesticks in the phlebotomy service of the Department of Laboratory Medicine and Pathology at Mayo Clinic Rochester. Mayo Clin Proc 1998;73:611-5.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Friedrich Hofmann
Bergische Universität Wuppertal
Fachbereich D – Abteilung Sicherheitstechnik
Fachgebiet Arbeitsphysiologie, Arbeitsmedizin
und Infektionsschutz
Gaußstraße 20
D-42097 Wuppertal
E-Mail: fhofmann@uni-wuppertal.de

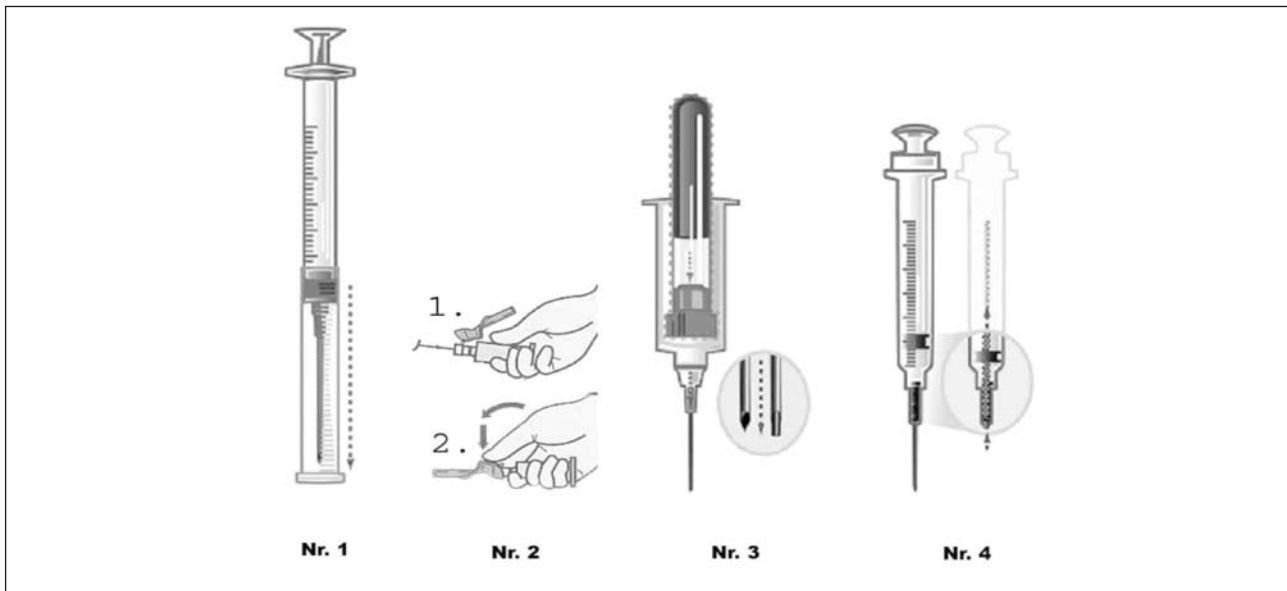


Abb. 2: Funktionsweisen sicherer Instrumente.