

Hepatitis B und C in der Anästhesiologie: Risiken für Patienten und Ärzte*

Hepatitis B and C in anaesthesiology: risks for patients and physicians

H. Wedemeyer

Abteilung Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Zentrum Innere Medizin, Medizinische Hochschule Hannover
(Direktor: Prof. Dr. M. P. Manns)

► **Zusammenfassung:** In Deutschland sind ca. 1 Million Menschen von einer chronischen Virushepatitis betroffen. Dabei reicht das klinische Spektrum vom scheinbar gesunden Virusträger bis zum Leberzirrhotiker mit eingeschränkter Leberfunktion. Neue Therapieoptionen sind in den letzten fünf Jahren etabliert worden, die in 50-80% der Fälle bei einer chronischen HCV-Infektion zu einer kompletten Viruseliminierung führen (Peg-Interferon plus Ribavirin) und bei der Hepatitis B in den meisten Fällen eine Hemmung der Virusreplikation bewirken (Nukleos(t)idanaloga Lamivudin und Adefovir sowie Peg-Interferon).

Während für die Hepatitis B eine effektive Impfung zur Verfügung steht, gibt es nach wie vor keine prophylaktische Impfung gegen Hepatitis C. Bei primären HBV-Impfversagern sollten Wiederholungsimpfungen in höherer Dosis und gegebenenfalls mit anderen Adjuvantien erfolgen, womit häufig doch noch die Induktion von protektiven Anti-HBs-Antikörpern erreicht wird. Bei einer Verletzung mit HCV-kontaminierten Nadeln ist aufgrund des geringeren Infektionsrisikos von 0,3-3% keine Postexpositionsprophylaxe erforderlich. Vielmehr ist entscheidend, dass der direkte HCV-Virusnachweis mittels PCR nach 2-4 Wochen erfolgt. Im Falle einer akuten Infektion kann durch eine frühzeitige Therapie mit Interferon alpha in >90% eine Ausheilung erreicht werden. Das Kompetenznetz Hepatitis (www.Kompetenznetz-Hepatitis.de) koordiniert die bundesweite Studie zur akuten Hepatitis C und gibt weitere Informationen zum Verhalten nach potentieller Exposition mit HBV oder HCV.

Arbeitsrechtlich ist von Bedeutung, dass HCV- und HBV-Übertragungen von medizinischem Personal (inklusive Anästhesie-Personal) auf Patienten dokumentiert sind. Bei ca. 30% aller Neuinfektionen mit Hepatitis C ist ein medizinsicher Eingriff (unabhängig von Bluttransfusionen!) der einzige Risikofaktor. Wenn Hygienerichtlinien beachtet werden, gibt es keine Einschränkung der beruflichen Tätigkeit für Anästhesisten.

► **Schlüsselwörter:** Hepatitis B und C – Risiken – Prophylaxe.

► **Summary:** In Germany, approximately 1 million people suffer from chronic virus hepatitis, and present a clinical spectrum ranging from apparent health to cirrhosis of the liver with diminished hepatic function. Over the last five years, new therapeutic options have been introduced which, in 50-80% of chronic HCV infections can completely eliminate the virus (peginterferon plus ribavirin), and in the majority of hepatitis B cases inhibit viral replication (nucleos(t)ide analogues lamivudine and adefovir as also peginterferon). While effective vaccination is available for hepatitis B, no prophylactic immunization is available for hepatitis C. In the case of primary HBV failures, repeat vaccinations at a higher dose, and possibly with other adjuvants, should be given, and in many cases this can often bring about induction of protective antiHBs antibodies. In view of the small infection risk of only 0.3-3%, post-exposure prophylaxis following a needlestick injury with a needle contaminated with HCV is not mandatory. Far more important is the direct detection of HCV by PCR after 2-4 weeks. In the event of an acute infection, early treatment with interferon alpha is curative in more than 90% of the cases. The Competence Network Hepatitis (www.Kompetenznetz-Hepatitis.de) coordinates the Germany-wide study on acute hepatitis C, and provides further information on what to do after potential exposure to HBC or HCV.

An important aspect of labour legislation requires that HCV and HBV transmissions from medical staff (including anaesthesiology personnel) to patients be documented. In approximately 30% of all new infections with hepatitis C, a medical intervention (independently of blood transfusions!) is the sole risk factor. Provided that hygiene guidelines are complied with, anaesthetists are not subject to occupational restrictions.

► **Keywords:** Hepatitis B and C – Risks – Prophylaxis.

* Rechte vorbehalten

► Einleitung

Ca. 500 Millionen Menschen weltweit und etwa 1 Millionen Menschen in Deutschland sind von einer chronischen Virushepatitis betroffen. Dabei ist von Bedeutung, dass in Deutschland bei der Mehrzahl der Patienten die Diagnose bisher nicht gestellt worden ist. Erschwerend kommt hinzu, dass bei bis zu einem Drittel der Patienten mit chronischer Hepatitis C oder B komplett normale Lebertransaminasen vorliegen können. Die Mehrzahl dieser Patienten ist vollkommen gesund – bei allerdings bestehender Infektiösität mit hoher Virämie. Screening-Untersuchungen für virale Hepatitiden müssen damit obligat serologische und ggf. molekularbiologische Marker für HBV und HCV beinhalten und dürfen nicht auf Patienten mit „erhöhten Leberwerten“ beschränkt werden. Die Prävalenz viraler Hepatitiden variiert sehr in verschiedenen Regionen weltweit. Das Hepatitis-B-Virus ist insbesondere in Ostasien endemisch mit Prävalenzen von bis zu 10% [1] während HCV in einigen Ländern Afrikas und Osteuropas sehr häufig zu finden ist [2]. In Deutschland geht das Robert-Koch-Institut aktuell von ca. 400.000 Hepatitis C und 500.000 Hepatitis-B-Fällen aus [3, 4]. Zu beachten ist, dass in Mittelasien und Ländern der ehemaligen Sowjetunion sowohl HBV als auch HCV gehäuft vorkommen und somit die Prävalenz viraler Hepatitiden bei Migranten gegenüber in Deutschland geborenen Personen deutlich erhöht ist.

Medizinisches Personal ist ständig der potentiellen Gefahr ausgesetzt, mit Hepatitisviren infiziert zu werden. Dementsprechend stellt die Virushepatitis eine häufige Berufskrankheit für Ärzte und Pflegepersonal dar [5]. Für den Arbeitsbereich Anästhesie ist zu vermerken, dass die Prävalenz von Markern für eine andauernde oder ausgeheilte Hepatitis B im Jahre 1995 in Österreich noch 18,5% betrug und damit höher als bei den meisten anderen medizinischen Berufen lag [6]. Das relative Risiko, an einer Virushepatitis zu sterben, war in den neunziger Jahren in

den USA bei Anästhesisten 8-fach höher als bei Internisten, wenn auch auf einem sehr niedrigen Niveau von nur 8 Todesfällen bei 40.000 Anästhesisten, die von 1979 bis 1995 beobachtet wurden [7]. Für Deutschland liegen keine aktuellen Daten zur Prävalenz von HBV oder HCV bei Ärzten vor.

Grundsätzlich muss für jeden Patienten mit einer Virushepatitis das Stadium der Erkrankung evaluiert werden. Therapeutische Optionen und Notwendigkeiten unterscheiden sich erheblich zwischen Patienten mit akuter Infektion, Patienten mit chronischer Virämie ohne signifikante histologische Veränderungen, Patienten mit chronischer Hepatitis B und C und fibrotischen Veränderungen sowie Patienten mit Leberzirrhose und möglicherweise bereits eingeschränkter Leberfunktion. Darüber hinaus ist das jeweilige Risiko für ein hepatozelluläres Karzinom zu berücksichtigen, dass ebenfalls vom Stadium der Infektion und dem Ausmaß der Virämie abhängig sein kann.

Hepatitis B

Diagnose und natürlicher Verlauf

Die Diagnose einer Hepatitis B wird durch das Vorhandensein von HBsAg im Serum gestellt [8]. Anti-HBc-Antikörper sind ein Marker für einen Kontakt mit dem HBV und sowohl während einer akuten Hepatitis B (dann häufig vom IgM-Typ) als auch einer chronischen Hepatitis B aber auch nach Ausheilung bei HBsAg-negativen Patienten nachzuweisen (Tab. 1). Im Gegensatz zu Anti-HBs-Antikörpern bleiben nach Ausheilung einer Hepatitis B Anti-HBc-Antikörper lebenslang nachweisbar, während insbesondere bei Hepatitis C Koinfektionen und immunsupprimierten Patienten Anti-HBs-Antikörper bis unter die Nachweisgrenze üblicher Standardassays abfallen können [9]. Das Fehlen von HBeAg muss nicht notwendigerweise eine geringe Infektiösität anzeigen, da bei sog. HBeAg-Minusmutanten durchaus hohe HBV-DNA-Titer nach-

Tab. 1: Diagnostik der Hepatitis B.

Marker	Akute Hepatitis B	Chronische Hepatitis B – hochviraemisch	Chronische Hepatitis B Niedrig-viraemisch	Ausgeheilte Hepatitis B
HBsAg	+	+	+	-
anti-HBs	-	-	-	+
anti-HBc	+	+	+	+
Anti-HBc IgM	+	- (+)	-	-
HBV-DNA	+	+++	+/-	- (+)
HBeAg	+	++ (bei HBeAg-Minusmutante neg)	-	-
Anti-HBe	-	- (bei HBeAg-Minusmutante pos)	+	+
GPT	Bis zu 50-fach erhöht	Normal bis 10-fach erhöht, fluktuierend	Normal /leicht erhöht	Normal

weisbar sein können. Die Bestimmung des HBe-Antigens und der Anti-HBe-Antikörper hat insbesondere Bedeutung für Therapieentscheidungen, da sich für HBe-Ag-positive und -negative Patienten die Therapieempfehlungen signifikant unterscheiden [10]. Die Infektiosität und die Notwendigkeit antiviraler Therapien kann nur durch die quantitative Bestimmung der HBV-Viruslast bestimmt werden. Rein qualitative HBV-DNA PCRs haben keinen diagnostischen Wert. Die HBV-Viruslast kann von $<10^2$ IU/ml bei gesunden HBsAg-Trägern über Werte zwischen 10^4 bis 10^8 IU/ml bei Patienten chronischer Hepatitis und histologisch nachweisbarer entzündlicher Aktivität bis zu Werten von $> 10^{10}$ IU/ml bei immuntoleranten Kindern oder jungen Erwachsenen mit normalen Transaminasen reichen. Zu beachten ist schließlich, dass die HBV-DNA auch bei HBsAg-negativen Patienten mit serologisch ausgeheilter Hepatitis B in einigen Fällen positiv sein kann. Man spricht von einer okkulten Hepatitis, die klinisch dann Relevanz bekommt, wenn der Patient immunsupprimiert wird und es zu einer Reaktivierung der Hepatitis B kommen kann.

Das HBV ist hochinfektiös mit einer Übertragungswahrscheinlichkeit nach Nadelstichverletzung von $> 30\%$ bei virämischen Indexpatienten und nicht-

geimpftem Beschäftigtem (Abb. 1). Nach Exposition mit dem HBV kommt es nach einer variablen Inkubationszeit von 45-160 Tagen häufig zu Allgemeinsymptomen wie Abgeschlagenheit und Appetitlosigkeit, auf die etwa 1-2 Wochen später ein Ikterus folgt. Nun können Übelkeit, Erbrechen und Oberbauchschmerzen, eventuell auch Exantheme und Arthralgien hinzutreten. Fulminante akute Hepatitiden sind selten ($<2\%$). Bei eingeschränkter Lebersyntheseleistung (Quick $<50\%$) sollte eine umgehende Verlegung in ein Transplantationszentrum erfolgen. In der Mehrzahl der Fälle verläuft die HBV-Infektion aber asymptomatisch und wird möglicherweise erst viele Jahre später mit dem Auftreten von Komplikationen der Leberzirrhose diagnostiziert. Die Rate der Chronifizierung einer akuten Hepatitis B variiert mit dem Alter und beträgt 30-90% bei perinatalen Infektionen aber nur 6-10% bei Infektionen im Erwachsenenalter [11]. Bei der Hepatitis B besteht unabhängig von dem Vorliegen einer Leberzirrhose ein erhöhtes Risiko für die Ausbildung eines hepatozellulären Karzinoms, was insbesondere für hochvirämische anti-HBe-positive Patienten gilt [12].

Aktuelle Standardtherapie

Eine akute Hepatitis B wird primär nur symptoma- ▶

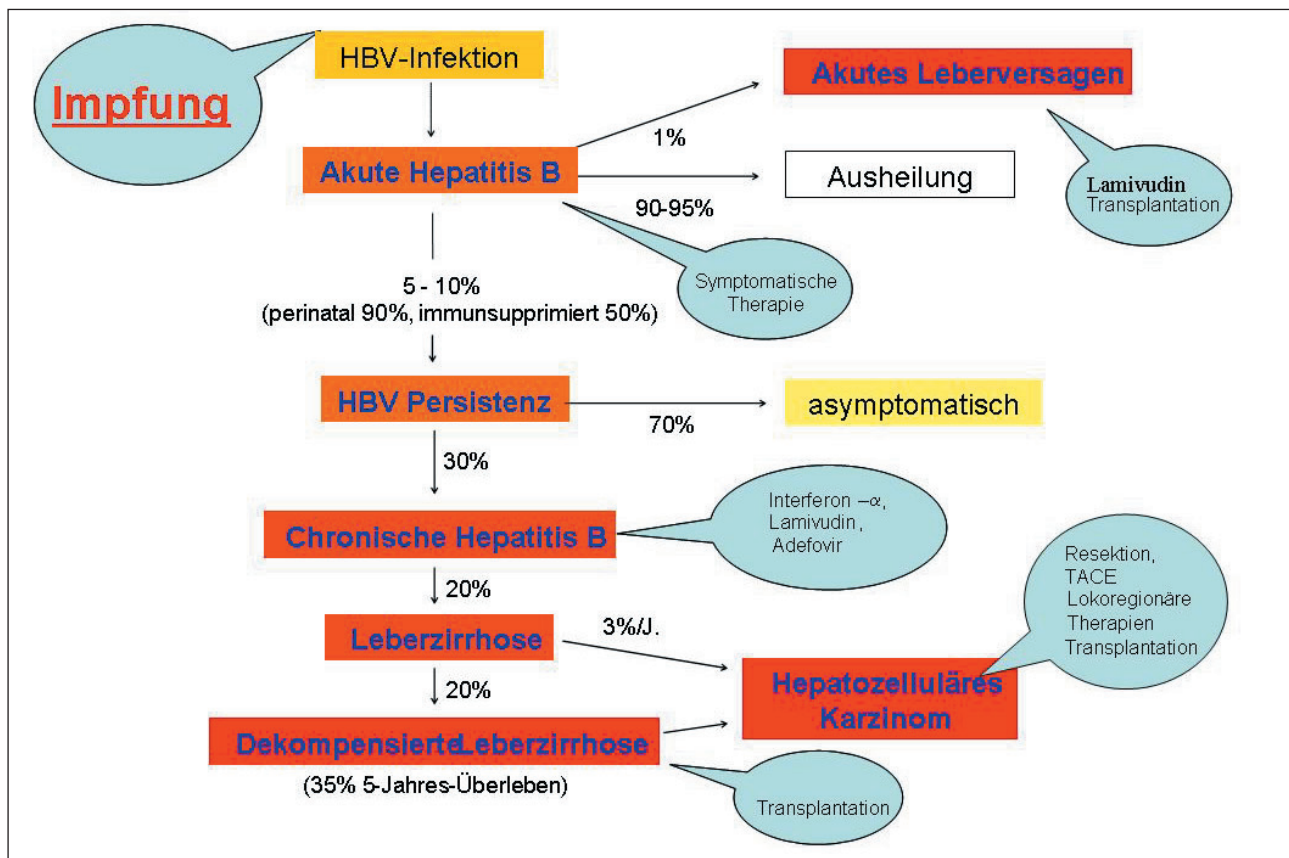


Abb. 1: Verlauf und therapeutische Optionen einer Hepatitis B Virusinfektion.

► tisch therapiert. Eine frühe antivirale Therapie mit Lamivudin bei schwerer akuter Hepatitis B mit eingeschränkter Lebersynthesefunktion scheint die Rate an fulminanten Verläufen und die Notwendigkeit von HU-Lebertransplantationen deutlich zu verringern [13]. Entscheidend ist es, die Leberfunktion (INR, Bilirubin) im Auge zu behalten. Bei einer INR von > 1,5, spätestens jedoch bei beginnender hepatischer Enzephalopathie, ist die sofortige Verlegung des Patienten in ein hepatologisches Zentrum mit Transplantationsmöglichkeit angezeigt.

Die Indikation zur Behandlung der chronischen Hepatitis B besteht bei anhaltend erhöhten Aminotransferasen und histologischem Nachweis einer aktiven Hepatitis mit beginnendem Parenchymschaden. Hier stehen einerseits Interferon- α (PEG-Interferon alpha-2a ist seit Februar 2005 zur Behandlung der chronischen Hepatitis B zugelassen, insbesondere bei HBeAg-Positivität und GPT-Erhöhung über das 5-fache des oberen Normbereichs sinnvoll) und andererseits die Nukleos(t)idanaloga Lamivudin und Adefovir zur Verfügung [10]. Im Stadium der Dekompensation bleibt die Therapie mit Nukleosidanaloga und in ausgewählten Fällen die Lebertransplantation. Eine Langzeittherapie mit Lamivudin verlängert signifikant das Überleben bei Leberzirrhosikern und verhindert das Auftreten von hepatischen Dekompensationen und hepatozellulären Karzinomen [14]. Zahlreiche weitere neue direkt antivirale Substanzen befinden sich aktuell in Phase II/III-Studien. Es ist daher damit zu rechnen, dass sich das Spektrum der therapeutischen Möglichkeiten der Hepatitis B in den nächsten Jahren weiter erweitern wird [15].

Impfung gegen Hepatitis B und Vorgehen bei Impfversagern

Alle Beschäftigten im Gesundheitsdienst einschließlich Reinigungspersonal sollten gemäß der Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) gegen Hepatitis B geimpft werden. Die Kosten für die Impfung sind vom Arbeitgeber zu tragen [16]. Es ist zu beachten, dass der Vollschutz der Impfung bereits vor Aufnahme der beruflichen Tätigkeit sichergestellt sein sollte. Derzeit sind mehrere Hepatitis-B-Impfstoffe in Deutschland zugelassen (Tab. 2): Gen-H-B-VAX[®], Gen-H-B-VAX D[®] (für Dialysepatienten), HBVAXPRO 5/10/40[®] (Nachfolgeprodukt von Gen-H-B-VAX, aber thiomersalfrei, Aventis Pasteur MSD), Engerix B Erwachsene[®], Engerix B Kinder[®] sowie die Kombinationsvakzine Twinrix Erwachsene[®] und Twinrix Kinder[®] (GlaxoSmithKline). Die Gabe erfolgt typischerweise dreimal zu den Zeitpunkten Monat 0, 1 und 6 in den M. deltoideus. Dieses Schema führt bei Verwendung eines monovalenten Impfstoffs bei

Tab. 2: Präparate zur Impfung gegen Hepatitis B.

aktive Impfung:	
Engerix [®] (GSK)	1 Dosis (20 μ g)
Gen H-B-Vax [®] (Aventis)	1 Dosis (10 μ g)
HBVAXPRO 10 [®] (Aventis)	1 Dosis (10 μ g)
passive Impfung:	
Hepatect [®] (Biotest)	6-10 IE (0,12-0,20) ml/kg KG i.v.
Hepatect CP [®] (Biotest)	8-10 IE (0,16-0,20) ml/kg KG i.v.
Hepatitis-B-Immunglobulin	
Behring [®] (Aventis Behring)	0,06 ml/kg KG i.m.

Wichtiger Hinweis: Angabe der Dosierung nach bestem Wissen. Jedoch können Fehler nicht vollständig ausgeschlossen werden. Keine Gewähr bzw. Anspruch auf Vollständigkeit.

Kindern in > 95% und bei gesunden Erwachsenen in 90% zu protektiven (> 10 IU/l) anti-HBs-Titern. Ein beschleunigtes Impfschema an den Tagen 0,7, und 21 führt zu vergleichbaren Ansprechraten [17]. Eine quantitative Testung auf Anti-HBs 4-8 Wochen nach der Beendigung der Grundimmunisierung (d.h. nach der dritten bzw. vierten Impfung) ist bei allen im medizinischen Bereich Tätigen angezeigt. Die Anti-HBs-Konzentration sinkt in der Regel nach der Grundimmunisierung rasch ab und verschwindet bei etwa 20-40% auch immunologisch gesunder Impflinge nach vier bis zehn Jahren. Auch diese Menschen sind aber vor Erkrankung geschützt. Die Basis dafür bildet ein ausgeprägtes immunologisches Gedächtnis, das über das Vorhandensein von Anti-HBs hinaus persistiert. Im Falle eines Kontakts mit dem Erreger wird sehr rasch eine Immunreaktion in Gang gesetzt, die die beginnende Infektion schnell beendet und eine Erkrankung oder eine chronische Infektion sicher verhindert [18].

Der bedeutendste Faktor bezüglich des Impfansprechens ist das Alter. So liegt die Wahrscheinlichkeit protektiver Anti-HBs-Titer nach Durchführung des o.g. Schemas bei 60-jährigen nur noch um 60% [19]. Andere Faktoren für einen unzureichenden Impferrfolg sind Rauchen, Übergewicht, intragluteale Injektion, männliches Geschlecht, genetische Faktoren und IL-2-Mangel (z.B. bei Dialysepatienten). Ein Wert von ≥ 100 IU/l 1-3 Monate nach der 3. Impfung weist nach unserer heutigen Kenntnis auch auf das "Priming" eines guten immunologischen Gedächtnisses und damit auf einen verlässlichen Langzeitschutz vor Erkrankung hin, ein niedrigerer Wert schließt das aber nicht aus (in den USA gilt ein Wert von ≥ 10 IU/l 1-3 Monate nach der 3. Impfung als Beweis für eine erfolgreiche Impfung). Bei Anti-HBs-Titern < 10 IU/l 4-8 Wochen nach der 3. Vakzination kann ggf. das Impfpräparat gewechselt und nach entsprechenden Kontrollen noch dreimal nachgeimpft werden. Hiermit sind 50%-100% der primären Nonresponder zur Serokonversion zu bringen ►

► [20]. Auch die doppelte Impfdosis sowie intradermale Infektionen können versuchsweise verabreicht werden [21].

Verletzung mit HBV-kontaminierten Nadeln

Nach Viruskontakt sollte so bald wie möglich bei allen ungeimpften Personen eine kombinierte aktiv-passive Immunisierung erfolgen, auf jeden Fall aber innerhalb von 48 Stunden [22]. Das gilt auch für Menschen, deren Immunstatus unbekannt und nicht innerhalb von 48 Stunden abzuklären ist. Das Risiko für eine Übertragung hängt direkt von der Höhe der Viruslast des Indexpatienten ab, wobei allerdings keine absolute Grenze anzugeben ist. Verletzungen mit HBV-kontaminierten Nadeln von HBs-Ag-Trägern mit HBV-DNA Werten von <100 IU/ml haben ein geringes Risiko einer Übertragung während Verletzungen mit Nadeln von HBeAg-positiven Patienten fast immer zu einer Infektion führen werden.

Die jeweils aktuellen Empfehlungen zum Vorgehen bei Verletzungen mit HBV-kontaminierten Nadeln sind auf der Homepage des Kompetenznetzes Hepatitis unter www.kompetenznetz-hepatitis.de zu finden. Das detaillierte Vorgehen hängt vom aktuellen

Anti-HBs-Titer des Verletzten ab. Daher sollten Anti-HBs-Titerbestimmungen für Ärzte und Pflegepersonal regelmäßig erfolgen, um im entsprechenden Notfall unverzüglich und adäquat handeln zu können. Eine erneute aktive Impfung ist bei einem Titer von <100 IU/l in jedem Falle angezeigt. Eine zusätzliche passive Immunisierung wird nur bei einem Anti-HBs-Titer von <10 IU/l empfohlen (Abb. 2). Die Frage, ob eine passive Immunisierung bei Individuen notwendig ist, die bereits einmal erfolgreich immunisiert waren, bei denen der Titer jedoch auf <10 IU/l abgefallen ist, wird kontrovers diskutiert. Die STIKO empfiehlt in diesen Fällen noch eine passive Immunisierung, das Kompetenznetz Hepatitis hält dies nicht für unbedingt erforderlich (vgl. Straile und Borchert unter http://www.kompetenznetz-hepatitis.de/aerzteforum/hep_net/nadelstichverletzung_hbv.htm).

Hepatitis C

Diagnose und natürlicher Verlauf

Das HCV wird hauptsächlich durch direkten Blutkontakt übertragen. Seit Einführung der Testung aller Blutprodukte auf Anti-HCV-Antikörper Anfang ►

Die exponierte Person ist vollständig und erfolgreich aktiv gegen Hepatitis B geimpft (d.h. das Anti-HBs war nach der Grundimmunisierung bzw. der letzten Booster-Impfung > 100 IE/l), und die letzte Impfung liegt weniger als 10 Jahre zurück, oder die Impfung liegt länger als 10 Jahre zurück, es ist aktuell, aber ein Titer > 100 IE/l dokumentiert.

↓
ja
↓

**Keine weiteren
Maßnahmen**

www.kompetenznetz-hepatitis.de

↓
nein
↓

Impfung (innerhalb von 48h)	Aktiv?	Passiv?
Anti-HBs >100 IU/l	nein	nein
Anti-HBs 10-100	ja	nein
Anti-HBs <10	ja	ja (*)
Status nicht in 48h zu bestimmen	ja	ja (*)
Nie HBV geimpft	ja	ja

Abb. 2: Vorgehen bei Verletzung mit HBV-kontaminierten Nadeln.

(*) Eine passive Immunisierung bei Patienten mit einem Anti-HBs-Titer von <10 IU/l und bei Patienten, bei denen der Impfstatus nicht innerhalb von 48 Stunden bestimmt werden kann, wird von der STIKO nur bei „low-Respondern“ eine Impfung empfohlen. Das Schema gilt nur für den Fall, dass mit einer HBV-Übertragung hinreichend zu rechnen ist (HBsAg-positives Spendermaterial). Ist dies nicht der Fall, so sind keine speziellen Maßnahmen erforderlich.

► der 90er Jahre stellt intravenöser Drogenabusus den Hauptrisikofaktor für eine HCV-Infektion dar [23]. Eine Infektion mit HCV durch Blutprodukte dagegen ist mittlerweile praktisch unmöglich, da in westlichen Ländern jedes Blutprodukt direkt auf HCV-RNA mittels PCR getestet wird. Übertragungen durch Geschlechtsverkehr sind im Gegensatz zum Hepatitis-B-Virus sehr selten, aber nicht ausgeschlossen. Von Relevanz sind außerdem Verletzungen mit HCV-kontaminierten Nadeln sowie Transmissionen des HCV von medizinischem Personal auf Patienten. In bis zu einem Drittel aller Fälle bleibt die Infektionsursache allerdings unklar. Die Diagnose der Hepatitis C stützt sich auf den Nachweis von Anti-HCV-Antikörpern. Sind diese positiv, so ist eine Bestimmung der HCV-RNA obligat. Eine quantitative HCV-RNA-Bestimmung ist nur zum Monitoring eines Therapieansprechens notwendig. Der natürliche Verlauf der Infektion ist nicht mit der Höhe der Viruslast assoziiert (Tab. 3) [24]. Die akute Hepatitis C verläuft häufig asymptomatisch, was die Diagnose nach einem Nadelstich erschweren kann (Abb. 3). Fulminante Verläufe sind jedoch bei der Hepatitis C im Gegensatz zur Hepatitis B oder Hepatitis A eine Rarität und kom-

men nur in einzelnen Fällen auf dem Boden einer bereits existierenden chronischen Lebererkrankung vor [25]. Die akute Krankheitsphase ist individuell sehr unterschiedlich, dauert in der Regel aber 4-8 Wochen.

Obwohl das Hepatitis-C-Virus seit nunmehr 15 Jahren bekannt ist und retrospektive Analysen Verläufe über mehr als 25 Jahre beschrieben haben, liegen äußerst widersprüchliche Daten über den Verlauf der akuten und chronischen Hepatitis C vor [26]. Dies liegt zum einen darin begründet, dass die Mehrzahl der akuten Infektionen asymptomatisch und damit von den Patienten unbemerkt verlaufen. Der genaue Infektionszeitpunkt ist daher in vielen Fällen nicht bekannt. Zum anderen ist die chronische Hepatitis C eine sehr langsam fortschreitende Erkrankung, die, wenn überhaupt, erst nach mehreren Jahrzehnten zu einer Leberzirrhose führt. Gute Studien an unbehandelten Patienten mit einer Nachbeobachtung über einen so langen Zeitraum sind daher äußerst selten. Erschwerend kommt hinzu, dass virale Faktoren und Wirtsfaktoren den natürlichen Verlauf beeinflussen, so dass für unterschiedliche Kohorten nach einem Verlauf von 20-25 Jahren Zirrhoseraten von 2 bis 35% beschrieben wurden [27-31]. ►

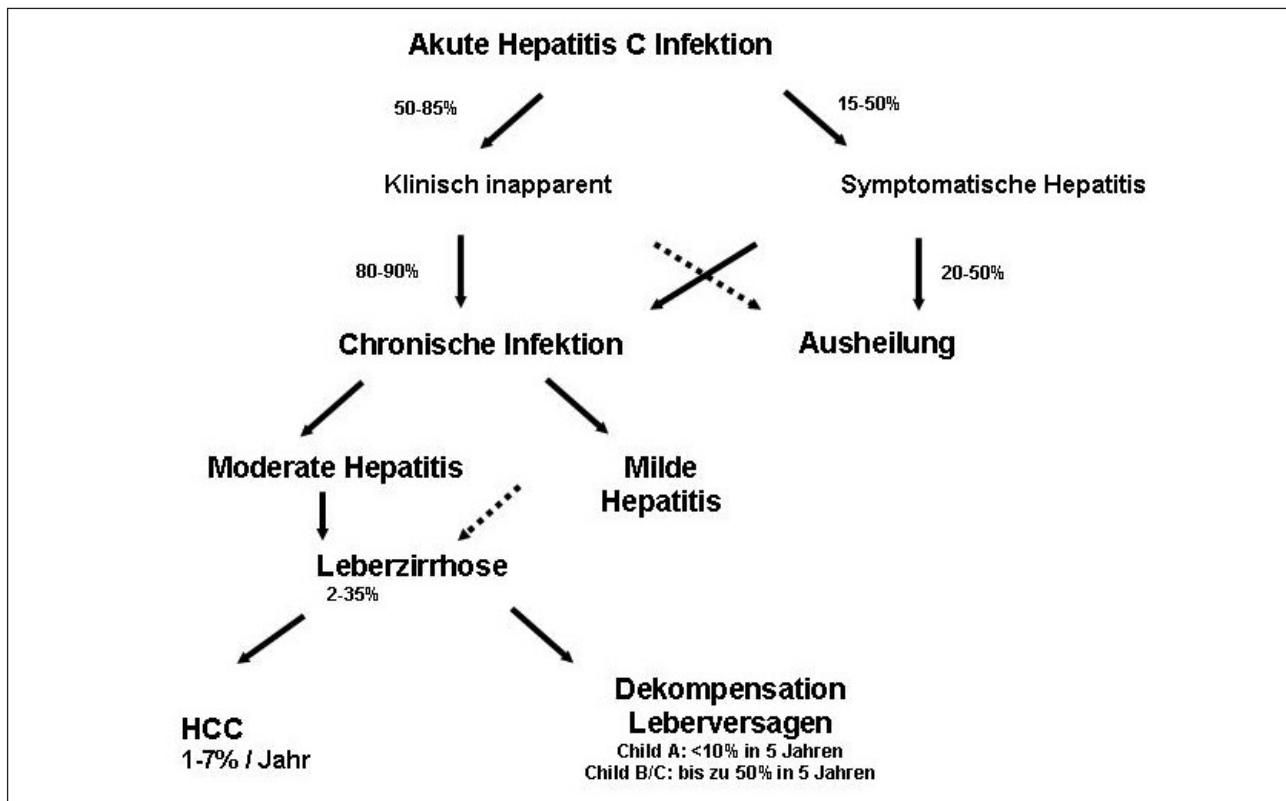


Abb. 3: Verlauf einer Hepatitis C Infektion.

Patienten mit symptomatischer akuter Hepatitis haben eine höhere Wahrscheinlichkeit, die Infektion dauerhaft auszuheilen, als asymptomatische Patienten. Bei einer chronischen Hepatitis C ist das Risiko für die Entwicklung einer Zirrhose sehr variabel und vom Ausmaß der histologisch-entzündlichen Aktivität abhängig.

► Standardtherapie der chronischen Hepatitis C

Aus dem sehr variablen Verlauf der HCV-assoziierten Lebererkrankung ergibt sich auch eine gewisse Unsicherheit über die genaue Indikationsstellung zu einer antiviralen Therapie. Es ist bisher nicht eindeutig möglich, diejenigen Patienten vor einer Therapie zu identifizieren, die zum einen ein hohes Risiko für die Entwicklung einer Leberzirrhose und zum anderen eine hohe Wahrscheinlichkeit für ein Ansprechen einer antiviralen Therapie haben. Demgegenüber haben sich die therapeutischen Möglichkeiten sowohl für die akute als auch für die chronische Hepatitis C in den letzten 10 Jahren in einem Maße wie bei kaum einer anderen Erkrankung verbessert. Nahezu alle Patienten mit einer akuten und etwa die Hälfte aller Patienten mit einer chronischen HCV-Infektion lassen sich mittlerweile erfolgreich im Sinne einer dauerhaften Viruskontrolle therapieren. In der überwiegenden Mehrzahl dieser Fälle bedeutet eine Negativierung der HCV-RNA im Serum wahrscheinlich sogar eine komplette Viruseradikation [32].

Zur Therapie der chronischen Hepatitis C wurde Mitte der 80er Jahre, damals noch gegen die Non-A-Non-B-Hepatitis, erstmals Interferon alpha eingesetzt [33]. Mit einer 24-wöchigen Therapie waren hiermit zwar transiente Normalisierungen der

Transaminasen in 30-50% der Fälle zu erreichen, dauerhafte Virusausheilungen traten aber nur in etwa 10% der Fälle auf (Abb. 4). Die Therapieoptionen der chronischen Hepatitis C haben sich zunächst durch eine Verlängerung der Therapie auf 48 Wochen und dann insbesondere durch die Kombination von IFN-alpha mit Ribavirin deutlich verbessert [34-36]. Hierbei ist von Bedeutung, dass Ribavirin zwar gegen zahlreiche andere Viren direkt antiviral wirkt, in der Monotherapie aber zu keiner signifikanten Änderung der Viruslast bei Patienten mit Hepatitis C führt [37]. Vielmehr scheint Ribavirin eine immunmodulierende Wirkung mit Verstärkung sogenannter Th-1-Antworten von virusspezifischen T-Zellen zu induzieren [38;39]. Jüngster Schritt zur Verbesserung der Therapie der Hepatitis C war schließlich die Einführung der pegylierten Interferone, die in Kombination mit Ribavirin insbesondere für Patienten mit dem HCV-Genotyp 1 die Therapieergebnisse weiter verbessert haben [40-43]. Mittlerweile können fast die Hälfte aller Patienten mit dem HCV-Genotyp 1 und mehr als 80% der Patienten, die mit den HCV-Genotypen 2 oder 3 infiziert sind, dauerhaft geheilt werden [44]. Patienten, die mit dem HCV-Genotyp 1 infiziert sind, sollten dabei für 48 Wochen mit pegyliertem Interferon alpha-1 x pro Woche in Kombi- ►

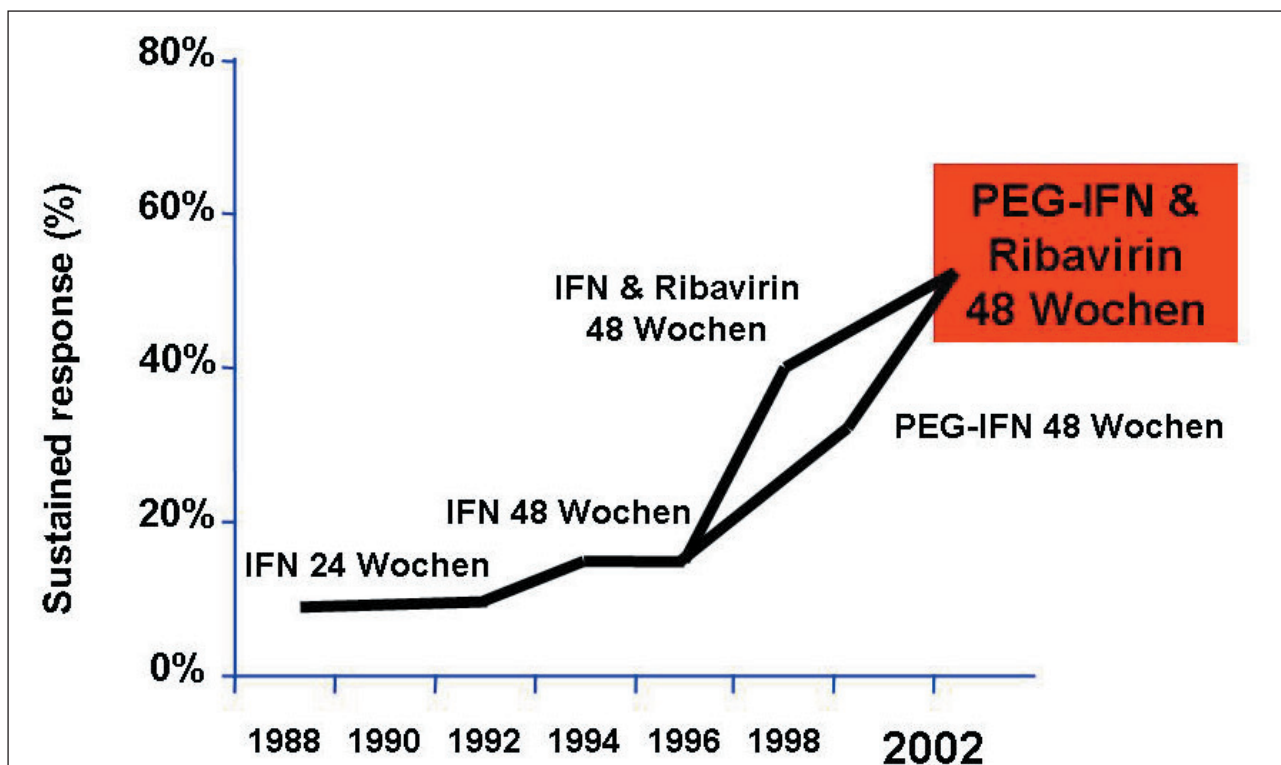


Abb. 4: Therapie der chronischen Hepatitis C Infektion.

Die chronische Hepatitis C wurde zunächst mit Interferon alpha (3 x 3 Mio IE pro Woche) für 24 Wochen behandelt. Durch Verlängerung der Therapie auf 48 Wochen, Einführung der Kombination mit Ribavirin und zuletzt Pegylierung des Interferons konnten die Ansprechraten auf über 50% gesteigert werden (nach Cornberg, Wedemeyer und Manns (66)).

► nation mit Ribavirin behandelt werden. Bei Patienten, die mit den HCV-Genotypen 2 oder 3 infiziert sind, ist dagegen eine 24-wöchige Behandlung ausreichend [45, 46].

Aufgrund der neuen therapeutischen Möglichkeiten wurden 2002 und 2003 auf verschiedenen Konsensuskonferenzen eindeutige Empfehlungen zur Therapie der Hepatitis C gegeben. Demnach ist eine antivirale Therapie indiziert bei chronischer Hepatitis C mit Virusnachweis, erhöhten Transaminasen und nachgewiesener Fibrose in der Histologie [47-50]. Relative Indikationen können sich aus berufsrechtlichen oder sozialen Gründen ergeben. Bei dem häufig vorliegenden milden Verlauf mit fehlender Fibrose und nur minimaler Aktivität kann in vielen Fällen auch zunächst abgewartet werden, und eine Kontrollbiopsie in 3-5 Jahren erfolgen.

Verletzung mit HCV-kontaminierten Nadeln und Therapie der akuten Hepatitis C

Das Übertragungsrisiko nach Verletzung mit einer sicher HCV-kontaminierten Nadel ist gering mit 0,3-3% [51]. Unmittelbar nach Exposition sollten unbedingt die allgemeinen Richtlinien für Sofortmaßnahmen nach Nadelstichverletzung beachtet werden (Abb. 5), die zum einen ein Anregen der Blutung der Wunde, eine ausgiebige Spülung und eine lokale Desinfektion beinhalten. Ähnlich der Hepatitis B spielt die Viruslast der Indexpatienten wahrscheinlich

eine entscheidende Rolle. Daher wäre es wünschenswert nach dem Ereignis die Viruslast bei dem Patienten zu bestimmen, sofern sie nicht bereits vorliegen sollte. Eine Postexpositionsprophylaxe ist bei der Hepatitis C grundsätzlich nicht indiziert. Monatliche Transaminasenbestimmungen und mindestens ein direkter Nachweis der HCV-RNA mittels PCR nach 2-4 Wochen werden empfohlen. Fakultativ kann eine zweite HCV-PCR nach 6-8 Wochen erfolgen. Die HCV-RNA wird in der Regel bereits innerhalb der ersten Woche nach Exposition, spätestens aber nach zwei Wochen positiv sein. Fluktuierende Verläufe mit nur transient nachweisbarer HCV-RNA sind in seltenen Fällen möglich und begründen die weitere Nachbeobachtung für insgesamt ein halbes Jahr.

Bei Patienten mit symptomatischer akuter Hepatitis C kann ein chronischer Verlauf verhindert werden, wenn frühzeitig mit einer antiviralen Therapie mit Interferon alpha begonnen wird (Abb. 6). Die Gabe von 5 Mio. IE Interferon alpha-2b täglich für 4 Wochen, gefolgt von 20 weiteren Wochen 5 Mio IE Interferon alpha-2b 3x/Woche s.c appliziert, führte zu einem dauerhaften Ansprechen bei 43 von 44 Patienten (97%) [52]. Eine weitere Nachbeobachtung von 31 Patienten für 52-224 Wochen nach Therapieende zeigte erfreulicherweise, dass 31 Patienten weiterhin HCV-RNA negativ im Serum waren [53]. In der im Rahmen des Kompetenznetzes Hepatitis durchgeführten bundesweiten Folge- ►

Serologische Untersuchungen unmittelbar nach der Stichverletzung:

Beim Indexpatienten	<ul style="list-style-type: none"> • GOT, GPT • anti-HCV • falls anti-HCV positiv: HCV-PCR
Beim verletzten Mitarbeiter	<ul style="list-style-type: none"> • GOT, GPT • anti-HCV

Serologische Untersuchungen beim Verletzten im weiteren Verlauf :

Nach 2- 4 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • GOT, GPT • HCV-PCR
Nach 12 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • GOT, GPT • Falls Transaminasen >100U/l: HCV-PCR Falls Transaminasen >100U/l, aber HCV-PCR negativ: Weiteres Vorgehen in Absprache mit einem hepatologischen Zentrum, z.B. dem Kompetenznetz Hepatitis c/o Medizinische Hochschule Hannover, Carl-Neuberg-Str. 1 30625 Hannover, Tel.: 0511-532 6819
Nach 26 Wochen	Abschließende Nachuntersuchung: <ul style="list-style-type: none"> • GOT, GPT • anti-HCV

Abb. 5: Vorgehen bei Verletzung mit HCV-kontaminierten Nadeln.

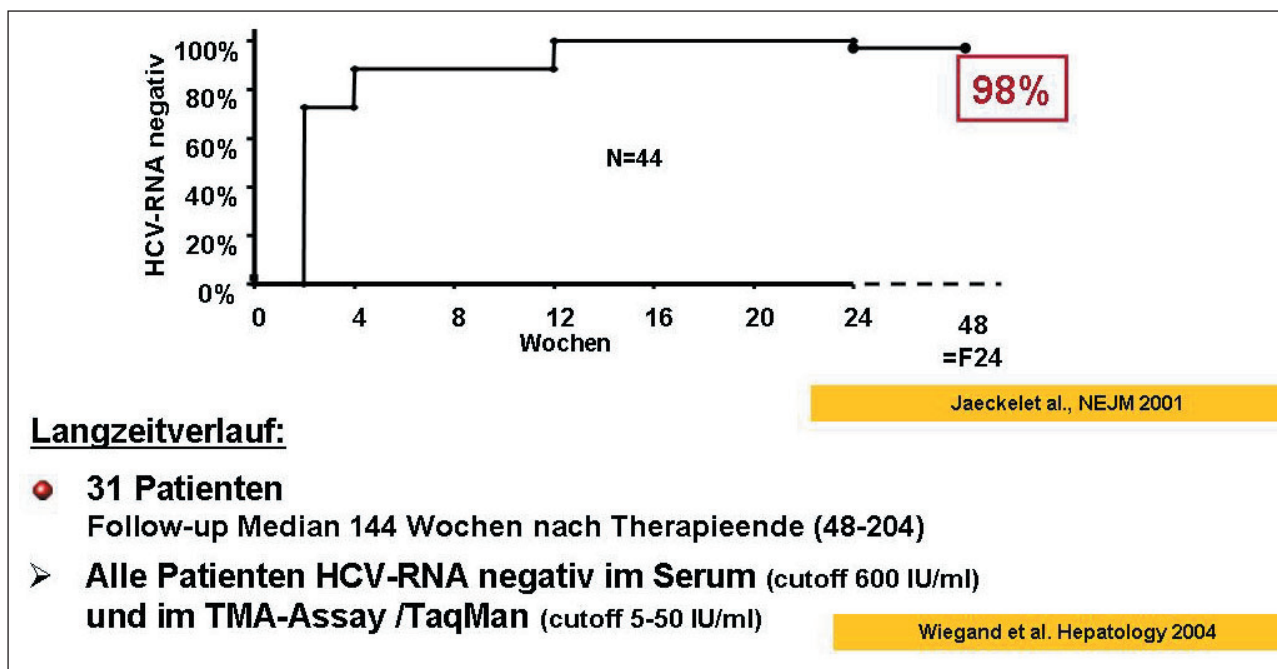


Abb. 6: Therapie der akuten Hepatitis C Infektion mit Interferon alfa-2b. Die Patienten wurden für 4 Wochen mit täglicher Injektion von 5 Mio IE, anschließend für 20 Wochen mit 3 x 5 Mio IE pro Woche behandelt.

▶ studie wurden mehr als 90 Patienten mit akuter Hepatitis C mit pegyliertem Interferon alpha-2b an 55 verschiedenen Zentren für 24 Wochen behandelt. Eine erste Zwischenauswertung dieser Studie zeigte ähnlich gute Ansprechraten mit >90% dauerhafter Heilungsraten derjenigen Patienten, die die Studie gemäß Behandlungsprotokoll beendet haben [54]. Die Daten bestätigen somit das Konzept, eine akute HCV Infektion möglichst frühzeitig zu therapieren. Weiterhin ist die Gabe von Ribavirin bei Patienten mit akuter Hepatitis C nicht erforderlich, was mit verminderten Nebenwirkungen und deutlich geringeren Kosten einhergeht [55].

Ziel zukünftiger Studien ist es, Patienten frühzeitig zu identifizieren, die das HCV spontan eliminieren können, um eine unnötige Therapie zu vermeiden. Ein entscheidender Faktor zur Therapieentscheidung ist der HCV-Genotyp. Wir konnten kürzlich zeigen, dass eine akute Infektion mit dem HCV-Genotyp 3 häufiger zu einer Ausheilung führt als eine Infektion mit dem Genotyp 1 [56]. Berücksichtigt man zudem die guten Ansprechraten einer chronischen Hepatitis-C-Genotyp-3-Infektion [57], so scheint ein zunächst abwartendes Verhalten bei diesem Genotyp gerechtfertigt. Erfolgreich wurde auch eine „Wait-and-see“-Strategie verfolgt, bei der nicht unmittelbar mit einer Therapie begonnen wurde, sondern erst 5-7 Monate nach der vermeintlichen Infektion nur die dann noch virämischen Patienten therapiert wurden. Insgesamt scheinen mit dieser Therapie auch langfristige Ansprechraten bis zu 90% zu erreichen zu sein [58].

Seit April 2004 läuft im Rahmen des Kompetenznetzes Hepatitis eine randomisierte Studie, die die beiden Therapiealternativen (sofortige Behandlung und „Wait-and-see“) direkt miteinander vergleicht.

Nosokomiale Infektionen mit Hepatitisviren – Der Arzt als Risiko

Von berufsrechtlicher Relevanz ist die Frage von nosokomialen Infektionen mit Hepatitisvirusinfektion, insbesondere die Übertragung von Hepatitis B oder C von medizinischem Personal auf Patienten. In unserer Studie zur akuten Hepatitis C [52] war der einzige Risikofaktor für die HCV-Infektion bei 16% der Patienten ein medizinischer Eingriff, was demonstriert, dass selbst nach Einführung der Testung aller Blutprodukte auf HCV-RNA und HBV-DNA mittels PCR im Krankenhaus Übertragungen der Viren vorkommen. Zahlreiche Fallberichte haben zudem mit molekularbiologischen Methoden die Übertragung von HBV oder HCV von Ärzten auf Patienten dokumentiert. Dabei sind neben chirurgischen Eingriffen [59;60] auch Endoskopien [61] und andere invasive Prozeduren wie zum Beispiel Herzmuskelbiopsien potentiell mit dem Risiko einer Transmission assoziiert [62].

Aufsehen hat insbesondere eine Studie von Ross et al. erregt, bei der im Jahre 1998 fünf Patienten durch einen Anästhesiepfleger infiziert wurden, der sich zuvor bei einem chronischen Hepatitis-C-Patienten angesteckt hatte [63]. Diesem Pfleger wurde ▶

► unkorrektes hygienisches Arbeiten nachgewiesen. Das Problem in dem Fall war jeweils die Latenzzeit von Infektion bis zum Ausbruch der Symptome und Diagnosestellung während der die Transmissionen auftraten. In Anbetracht des häufig asymptomatischen Verlaufs der akuten Hepatitis B und C sollte daher unbedingt eine regelmäßige Kontrolle von medizinischem Personal auf Hepatitis B und C, idealerweise in jährlichen Abständen, erfolgen. Eine weitere aktuelle Studie aus Australien identifizierte HCV-Transmissionen durch Anästhesisten auf 3 Patienten, bei denen der wahrscheinliche Infektionsweg über kontaminierte Ampullen führte, die für mehrere Patienten verwendet wurden [64]. Auch diese Studie zeigt somit die dringende Notwendigkeit, Hygiene-richtlinien konsequent einzuhalten und auf die Verwendung von Ampullen für mehrere Patienten zu verzichten, was durch eine weitere Studie vom CDC bestätigt wird [65].

Die Frage, welche Tätigkeiten HCV- oder HBV-positive Mitarbeiter im Gesundheitswesen ausüben dürfen, wird zum Teil kontrovers diskutiert. Grundsätzlich sind den Unfallversicherungsträgern keine Zwangsmaßnahmen gegenüber dem Versicherten erlaubt. Allerdings regelt das Infektionsschutzgesetz den Schutz Dritter im Falle eines infektiösen Mitarbeiters als potentielle Infektionsquelle. Der Betriebsarzt darf ohne Zustimmung des Betroffenen den Arbeitgeber nicht über den Befund einer Hepatitis B oder C informieren, er muss allerdings eine Meldepflicht gemäß Infektionsschutzgesetz prüfen. In diesem Fall muss dann der Amtsarzt entscheiden, ob bestimmte Maßnahmen oder Tätigkeitsbeschränkungen erforderlich sind. Grundsätzlich wird empfohlen, ein innerbetriebliches Gremium unter Einbeziehung von Betriebsarzt, Amtsarzt, externen Experten, Vertreter des Arbeitgebers und der Krankenhaushygiene zu benennen, welches auch anonym ohne Nennung des Namens des Betroffenen tagen kann. Eventuelle Tätigkeitsbeschränkungen berücksichtigen zum einen das Einsatzgebiet des Betroffenen, wobei anästhesiologische Maßnahmen in der Regel nicht zu den Tätigkeiten mit „besonders übertragungsträchtigem Risikopotential“ gezählt werden. Weiterhin ist natürlich die Höhe der Virämie von Bedeutung, wobei bei einer HBV-DNA-Viruslast von $<10^4$ Kopien/ml entsprechen ca. 2×10^3 IU/ml das Infektionsrisiko als gering angesehen wird. Bei einer Viruslast von $< 10^3$ IU/ml wird sowohl für HBV als auch für HCV in der Regel keine Tätigkeitsbeschränkung ausgesprochen. Bei höherer Viruslast sollten grundsätzlich keine Tätigkeiten mit hohem Übertragungspotential ausgeübt werden.

Literatur

1. Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: 2000--summary of a workshop. *Gastroenterology* 2001;120:1828-53.
2. Madhava V, Burgess C, Drucker E. Epidemiology of chronic hepatitis C virus infection in sub-Saharan Africa. *Lancet Infect Dis* 2002;2:293-302.
3. Radun D, Hamouda O. Epidemiologie der Hepatitis B und C in Deutschland. *Med Welt* 2004;55:206-10.
4. Jilg W, Hottentrager B, Weinberger K, Schlottmann K, Frick E, Holstege A, Scholmerich J, Palitzsch KD. Prevalence of markers of hepatitis B in the adult German population. *J Med Virol* 2001;63:96-102.
5. Selmair H, Manns MP. Virushepatitis als Berufskrankheit, 2. aktualisierte Auflage ed. Landsberg: ecomed;2005.
6. Maruna H, Winker N. 10 Jahre Hepatitis-B-Impfaktion der sozialen Unfallversicherung der Republik Österreich. In: Hofmann F, Reschauer G, Stössel U, eds. *Arbeitsmedizin im Gesundheitsdienst*. edition ffas;2005:94-102.
7. Alexander BH, Checkoway H, Nagahama SI, Domino KB. Cause-specific mortality risks of anesthesiologists. *Anesthesiology* 2000;93:922-30.
8. Manns MP, Wedemeyer H, Meyer S, Roggendorf M, Niederau C, Blum HE, Jilg W, Fleig WE. [Diagnosis, progression and therapy of hepatitis-B-virus infection--results of an evidenced based consensus conference of the German Society for Alimentary Metabolic Disorders and in cooperation with the Hepatitis Competence Network]. *Z Gastroenterol* 2004;42:677-8.
9. Wedemeyer H, Cornberg M, Tegtmeyer B, Frank H, Tillmann HL, Manns MP. Isolated anti-HBV core phenotype in anti-HCV-positive patients is associated with hepatitis C virus replication. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:70-2.
10. Manns MP, Caselmann WH, Wiedmann KH, Wedemeyer H. [Standard treatment of chronic hepatitis B]. *Z Gastroenterol* 2004;42:687-91.
11. Liang TJ, Rehermann B, Seeff LB, Hoofnagle JH. Pathogenesis, natural history, treatment, and prevention of hepatitis C. *Ann Intern Med* 2000;132:296-305.
12. Yang HI, Lu SN, Liaw YF, You SL, Sun CA, Wang LY, Hsiao CK, Chen PJ, Chen DS, Chen CJ. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2002;347:168-74.
13. Tillmann HL, Wedemeyer H, Manns MP. Treatment of hepatitis B in special patient groups: hemodialysis, heart and renal transplant, fulminant hepatitis, hepatitis B virus reactivation. *J Hepatol* 2003;39 Suppl 1:S206-S211.
14. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004;351:1521-31.
15. Wedemeyer H., Trautwein C. Neue Therapiestrategien bei viralen Hepatitiden. *Med Welt* 2004;55:228-34.
16. Jilg W, Rink C, Kallinowski B. [Immune prophylaxis of hepatitis B]. *Z Gastroenterol* 2004;42:698-702.
17. Kallinowski B, Jilg W, Buchholz L, Stremmel W, Engler S. Immunogenicity of an accelerated vaccination regime with a combined hepatitis a/b vaccine in patients with chronic hepatitis C. *Z Gastroenterol* 2003;41:983-90.
18. European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? *Lancet* 2000;355:561-5.
19. Wolters B, Junge U, Dziuba S, Roggendorf M. Immunogenicity of combined hepatitis A and B vaccine in elderly persons. *Vaccine* 2003;21:3623-8.
20. Clemens R, Sanger R, Kruppenbacher J, Hobel W, Stanbury W, Bock HL, Jilg W. Booster immunization of low- and non-responders after a standard three dose hepatitis B vaccine schedule--results of a post-marketing surveillance. *Vaccine* 1997;15:349-52.
21. Rahman F, Dahmen A, Herzog-Hauff S, Bocher WO, Galle PR, Lohr HF. Cellular and humoral immune responses induced by intradermal or intramuscular vaccination with the major hepatitis B surface antigen. *Hepatology* 2000;31:521-7.
22. Mitsui T, Iwano K, Suzuki S, Yamazaki C, Masuko K, ►

- **Tsuda F, Aihara S, Akahane Y, Miyakawa Y, Mayumi M.** Combined hepatitis B immune globulin and vaccine for postexposure prophylaxis of accidental hepatitis B virus infection in hemodialysis staff members: comparison with immune globulin without vaccine in historical controls. *Hepatology* 1989;10:324-7.
- 23. Alter MJ.** Epidemiology of hepatitis C. *Hepatology* 1997;26:62S-5S.
- 24. Hoofnagle JH.** Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:S21-S29.
- 25. Lauer GM, Walker BD.** Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001;345:41-52.
- 26. Alter HJ, Seeff LB.** Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C virus infection: a perspective on long-term outcome. *Semin Liver Dis* 2000;20:17-35.
- 27. Wiese M, Berr F, Lafrenz M, Porst H, Oesen U.** Low frequency of cirrhosis in a hepatitis C (genotype 1b) single-source outbreak in Germany: a 20-year multicenter study. *Hepatology* 2000;32:91-6.
- 28. Seeff LB, Hollinger FB, Alter HJ, Wright EC, Cain CM, Buskell ZJ, et al.** Long-term mortality and morbidity of transfusion-associated non-A, non-B, and type C hepatitis: A National Heart, Lung, and Blood Institute collaborative study. *Hepatology* 2001;33:455-63.
- 29. Kenny-Walsh E.** Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. Irish Hepatology Research Group. *N Engl J Med* 1999;340:1228-33.
- 30. Vogt M, Lang T, Frosner G, Klingler C, Sendl AF, Zeller A, et al.** Prevalence and clinical outcome of hepatitis C infection in children who underwent cardiac surgery before the implementation of blood-donor screening. *N Engl J Med* 1999;341:866-70.
- 31. Tong MJ, el-Farra NS, Reikes AR, Co RL.** Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med* 1995;332:1463-6.
- 32. Wedemeyer H., Cornberg M, Manns MP.** Immunopathogenesis and therapy of hepatitis C. In: Gershwin ME, Vierling JM, Manns MP, eds. *Liver Immunology*. Philadelphia: Hanley & Belfus, Inc.; 2003:223-48.
- 33. Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB, Rustgi V, Di Bisceglie A, Peters M, et al.** Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. A preliminary report. *N Engl J Med* 1986;315:1575-8.
- 34. Wedemeyer H, Caselmann WH, Manns MP.** Combination therapy of chronic hepatitis C: an important step but not the final goal. *Journal of Hepatology* 1998;29:1010-4.
- 35. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, et al.** Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). *Lancet* 1998;352:1426-32.
- 36. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, et al.** Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1998;339:1485-92.
- 37. Bodenheimer HC, Lindsay KL, Davis GL, Lewis JH, Thung SN, Seeff LB.** Tolerance and efficacy of oral ribavirin treatment of chronic hepatitis C: a multicenter trial. *Hepatology* 1997;26:473-7.
- 38. Ning Q, Brown D, Parodo J, Cattral M, Gorczynski R, Cole E, et al.** Ribavirin inhibits viral-induced macrophage production of TNF, IL-1, the procoagulant fgl2 prothrombinase and preserves Th1 cytokine production but inhibits Th2 cytokine response. *J Immunol* 1998;160:3487-93.
- 39. Cramp ME, Rossol S, Chokshi S, Carucci P, Williams R, Naoumov NV.** Hepatitis C virus-specific T-cell reactivity during interferon and ribavirin treatment in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2000;118:346-55.
- 40. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, Heathcote EJ, Lai MY, Gane E, et al.** Peginterferon Alfa-2a in Patients with Chronic Hepatitis C. *N Engl J Med* 2000;343:1666-72.
- 41. Lindsay KL, Trepo C, Heintges T, Shiffman ML, Gordon SC, Hoefs JC, et al.** A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alpha-2b to interferon alpha-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;34:395-403.
- 42. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al.** Peginterferon alpha-2b plus ribavirin compared with interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958-65.
- 43. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncalves FL, Jr., et al.** Peginterferon alpha-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-82.
- 44. Wedemeyer H, Wiegand J, Cornberg M, Manns MP.** Polyethylene glycol-interferon: Current status in hepatitis C virus therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17 Suppl 3:S344-S350.
- 45. Zeuzem S, Hultcrantz R, Bourliere M, Goeser T, Marcellin P, Sanchez-Tapias J, et al.** Peginterferon alpha-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3. *J Hepatol* 2004;40:993-9.
- 46. Hadziyannis SJ, Sette H, Jr., Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al.** Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346-55.
- 47. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C: 2002--June 10-12, 2002.** *Hepatology* 2002;36:S3-20.
- 48. [Treatment of hepatitis C. Paris 27-28 February 2002].** *Ann Med Interne (Paris)* 2002;153:467-77.
- 49. Wejstal R, Alaeus A, Fischler B, Reichard O, Uhnoo I, Weiland O.** Chronic hepatitis C: updated Swedish consensus. *Scand J Infect Dis* 2003;35:445-51.
- 50. Fleig WE, Krummenerl P, Lesske J, Dienes HP, Zeuzem S, Schmiegel WH, et al.** [Diagnosis, progression and therapy of hepatitis C virus infection as well as viral infection in children and adolescents--results of an evidenced based consensus conference of the German Society for Alimentary Metabolic Disorders and in cooperation with the Hepatitis Competence Network]. *Z Gastroenterol* 2004;42:703-4.
- 51. Alter MJ.** Prevention of spread of hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:S93-S98.
- 52. Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H, Santantonio T, Mayer J, Zankel M, et al.** Treatment of acute hepatitis C with interferon alpha-2b. *N Engl J Med* 2001;345:1452-7.
- 53. Wiegand J, Jackel E, Cornberg M, Hinrichsen H, Dietrich M, Kroeger J, et al.** Long-term follow-up after successful interferon therapy of acute hepatitis C. *Hepatology* 2004;40:98-107.
- 54. Wiegand J, Boecher W, Buggisch P, Zeuzem S, Gelbmann CM, Cornberg M, et al.** 24 weeks of monotherapy with pegylated interferon alpha-2b in patients with acute hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:277A.
- 55. Kamal SM, Ismail A, Graham CS, He Q, Rasenack JW, Peters T, et al.** Pegylated interferon alpha therapy in acute hepatitis C: relation to hepatitis C virus-specific T cell response kinetics. *Hepatology* 2004;39:1721-31.
- 56. Lehmann M, Meyer MF, Monazahian M, Tillmann HL, Manns MP, Wedemeyer H.** High rate of spontaneous clearance of acute hepatitis C virus genotype 3 infection. *J Med Virol* 2004;73:387-91.
- 57. Cornberg M, Huppe D, Wiegand J, Felten G, Wedemeyer H, Manns MP.** [Treatment of chronic hepatitis C with PEG-interferon alpha-2b and ribavirin: 24 weeks of therapy are sufficient for HCV genotype 2 and 3]. *Z Gastroenterol* 2003;41:517-22.
- 58. Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R, Gruener NH, Jung MC, Ulsenheimer A, et al.** Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. *Gastroenterology* 2003;125:80-8.
- 59. Esteban JI, Gomez J, Martell M, Cabot B, Quer J, Camps J, et al.** Transmission of hepatitis C virus by a cardiac surgeon. *N Engl J Med* 1996;334:555-60.
- 60. Ross RS, Viazov S, Thormahlen M, Bartz L, Tamm J, Rautenberg P, et al.** Risk of hepatitis C virus transmission from an infected gynecologist to patients: results of a 7-year retrospective investigation. *Arch Intern Med* 2002;162:805-10.
- 61. Kozarek RA.** Transmission of hepatitis C virus during colonoscopy. *N Engl J Med* 1997;337:1848-9.
- 62. Wedemeyer H, Pethig K, Wagner D, Flemming P, Oppelt** ►

- **P, Petzold DR, et al.** Long-term outcome of chronic hepatitis B in heart transplant recipients. *Transplantation* 1998;66:1347-53.
- 63. Ross RS, Viazov S, Gross T, Hofmann F, Seipp HM, Roggendorf M.** Transmission of hepatitis C virus from a patient to an anesthesiology assistant to five patients. *N Engl J Med* 2000;343:1851-4.
- 64. Tallis GF, Ryan GM, Lambert SB, Bowden DS, McCaw R, Birch CJ, et al.** Evidence of patient-to-patient transmission of hepatitis C virus through contaminated intravenous anaesthetic ampoules. *J Viral Hepat* 2003;10:234-9.
- 65. Krause G, Trepka MJ, Whisenhunt RS, Katz D, Nainan O, Wiersma ST, et al.** Nosocomial transmission of hepatitis C virus associated with the use of multidose saline vials. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:122-7.
- 66. Cornberg M, Wedemeyer H, Manns MP.** Hepatitis C: therapeutic perspectives. *Forum (Genova)* 2001;11:154-62.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. Heiner Wedemeyer
Kompetenznetz Hepatitis
Abteilung Gastroenterologie, Hepatologie
und Endokrinologie
Zentrum Innere Medizin
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1
D-30625 Hannover
E-Mail: Wedemeyer.Heiner@mh-hannover.de ■